

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
25. August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/077343 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/00**

Jacqueline [DE/DE]; Heinendorfer Str. 36, 14513 Teltow (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/001389

(74) Anwalt: **VOSSIUS & PARTNER**; Siebertstrasse 4, 81675 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Februar 2005 (11.02.2005)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 007 384.8  
11. Februar 2004 (11.02.2004) DE  
10 2004 007 384.8  
12. Februar 2004 (12.02.2004) DE

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN** [DE/DE]; Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **WANKER, Erich** [AT/DE]; Wolfshagener Strasse 85, 13187 Berlin (DE). **ENGEMANN, Sabine** [DE/DE]; Flughafenstr. 22, 12053 Berlin (DE). **RAUTENBERG, Susanne** [DE/DE]; Reuleestr. 1, 12105 Berlin (DE). **BOEDDRICH, Annett** [DE/DE]; Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 68, 14612 Falkensee (DE). **HARJES, Phoebe** [DE/DE]; Busonistr. 92, 13125 Berlin (DE). **LITSCHER, Dagmar** [AT/DE]; Steegerstr. 71, 13359 Berlin (DE). **HERBST, Martin** [DE/DE]; Ackerstr. 1, 10115 Berlin (DE). **WALTHER,**

**WO 2005/077343 A2**

(54) Title: NOVEL DRUGS AND DIAGNOSTIC COMPOSITIONS FOR USE IN THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES OR AMYLOID DISEASES

(54) Bezeichnung: NEUE ARZNEIMITTEL UND DIAGNOSTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN FÜR BEHANDLUNG UND DIAGNOSE VON NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN UND AMYLOID-KRANKHEITEN

(57) Abstract: The invention relates to drugs and diagnostic compositions and to the use of the active substances obtained for producing a drug or a diagnostic composition for use in the treatment or diagnosis of neurodegenerative diseases or amyloid diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen sowie die Verwendung der enthaltenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

Neue internationale Patentanmeldung  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin  
K1577 PCT

5

**Neue Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen für Behandlung  
und Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen und Amyloid-  
Krankheiten**

10

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen sowie die Verwendung der enthaltenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

15

Verschiedene Dokumente werden im Text dieser Beschreibung zitiert. Der Offenbarungsgehalt der zitierten Dokument (einschließlich aller Herstellerbeschreibungen, -angaben etc.) ist hiermit per Referenz Teil dieser Beschreibung.

20

Im Stand der Technik wurden kleine chemische Verbindungen identifiziert, die die Aggregation von polyglutamin-haltigen Proteinen oder amyloid-bildenden Proteinen hemmen können. Diese Verbindungen wurden zur Patentierung eingereicht (Wanker, E. E., Heiser, V., Lehrach, H., Broeker, W., Dunkel, I., Böttcher, H., Barnickel, G., Herhaus, C. (2001) "Inhibitors of PolyQ-Aggregation" EP 01105088.7 und Wanker, E. E., Sittler, A. and Hartl, U. (2001) "Novel compounds useful in the prevention or treatment of diseases associated with protein aggregation and amyloid formation" EP 0110769.5.). Diese Erfindungen und weitere relevante Ergebnisse wurden in Auszügen publiziert (Heiser, V., Scherzinger, E., Boeddrich, A., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 6739-6744; Heiser, V., Engemann, S., Brocker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Rautenberg, S. et al. (2002) *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 Suppl 4, 16400-16406 und Sittler, A., Lurz, R., Lueder, G., Priller, J., Hayer-Hartl, M.K., Hartl, F.U., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (2001), *Hum Mol Genet*, 10, 1307-1315.).

30

35

Auch andere Arbeitsgruppen beschrieben positive Effekte von chemischen Verbindungen auf die Aggregatbildung bei Chorea Huntington (Ferrante, R.J., Andreassen, O.A., Dedeoglu, A., Ferrante, K.L., Jenkins, B.G., Hersch, S.M. and Beal, M.F. (2002) *J. Neuroscience* 22, 1592-1599, Dedeoglu, A. et al. (2002), *J. Neuroscience* 22, 8942-8950 und Keene, C.D., Rodrigues, C.M.P., Eich, T., Chhabra, M.S., Steer, C.J. and Low, W.C. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10671-10676).

10 Des weiteren wurden mehrere kleine Moleküle beschrieben, die die Aggregation des für die Alzheimer-Erkrankung relevanten Amyloid  $\beta$ -Peptids hemmen. Dazu gehören die folgenden Veröffentlichungen: Lashuel, H., Hartley, D.M., Balakhaneh, D., Aggarwal, A., Teichberg, S. and Callaway, D.J.E. (2002), *J. Biol. Chem.* 277, 42881-42890; Merlini, G., Ascari, E., Amboldi, N., Bellotti, V., Arbustini, E., Perfetti, V., Ferrari, M., Zorzoli, I., Marione, M.G., Garini, P. et al. (1995), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 2959-2963; Salomon, A.R., Marcinowski, K.J., Friedland, R.F. and Zagorski, M.G. (1996) *Biochemistry* 35, 13568-13578; Lorenzo, A. and Yankner, B.A. (1994), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 12243-12247; Tomiyama, T., Shoji, A., Kataoka, K., Suwa, Y., Asano, S., Kaneko, H., Endo, N. (1996), *J. Biol. Chem.* 271, 6839-6844; Howlett, D.R., Perry, A.E., Godfrey, F., Swatton, J.E., Jennings, K.H., Spitzfaden, C., Wadsworth, H., Wood, S.J. and Markwell, R.E. (1999) *Biochem. J.* 340, 283-289; Luo, Y. et al. (2002), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 12197-12202; J.,E. and Lee, M. (2003) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 303, 576-579 und die Veröffentlichung von Howlett, D.R., George, A.R., Owen, D.E., Ward, R.V. and Markwell, R.E. (1999) *Biochem. J.* 343, 419-423. Zu diesen und weiteren relevanten Ergebnisse gehören die drei US Patente 6.001.331; 5.972.956 und 5.955.472, die Patente WO 9628471, WO 9832754-A, JP 090954222, EP 1018511 und das Patent SKF-74652.

30 Andere Ansätze zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung beinhalten, die Bildung pathologischer Amyloid  $\beta$ -Aggregate durch die Verwendung von Peptiden zu verhindern (siehe dazu Soto C. (1999), *Rev. Mol. Med.* 5; 343-350).

Für die Behandlung der spinozerebellären Ataxie (Typ 3) wurde die Anwendung kleiner Moleküle beschrieben von Shirasaki H, Ishida C, Nakajima T, Kamei H, Koide

T, Fukuhara N. (2003) [A quantitative evaluation of spinocerebellar degeneration by an acoustic analysis--the effect of taltirelin hydrate on patients with Machado-Joseph disease] *Rinsho Shinkeigaku* 43, 143-148 und Sakai, T. (1996) [A possibility of therapeutic trial with tetrahydrobiopterin, which was suggested by the administration of sulfamethoxazole-trimethoprim] *Rinsho Shinkeigaku* 12, 1324-1325.

In Bezug auf die Catechine des Grünen Tees sind zudem weitere Patente und wissenschaftliche Publikationen relevant. So sind bereits mehrfach Patente erteilt oder angemeldet worden, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees betreffen. Insbesondere relevant sind: US-Patent 20020151506 („Catechins for the treatment of fibrillogenesis in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, systemic AA amyloidosis and other amyloid disorders“), US-Patent 20020086067 („Catechins and green tea extract for the treatment of amyloidosis in alzheimer's disease and other amyloidoses“). Eine Untersuchung zur Gehirngängigkeit von Catechinen des Grünen Tees wurde beschrieben von Yoshida, H. et al. (1999) *Biochemical Pharmacology*, 58, 1695-1703. Levites et al. beschrieben einen neuroprotektiven Effekt von EGCG auf Neuroblastoma-Zellen, die mit dem Alzheimer-Peptid Amyloid  $\beta$ -Peptid geschädigt wurden (Levites, Y., Amit, T., Mandel, S. and Youdim, M. B. H. (2003) *FASEB J.* 17, 952-954). Die Anwendung der Catechine des Grünen Tees wurde nicht explizit für Polyglutaminerkrankungen beschrieben und geschützt. Wir konnten jedoch für Krankheitsmodelle der Polyglutaminerkrankungen einen deutlichen Effekt beobachten und möchten daher die Anwendung speziell für diese Gruppe von Erkrankungen schützen lassen.

Zahlreiche der bekannten Verbindungen zielen nicht auf eine direkte Interaktion mit den aggregatbildenden Proteinen ab, sondern auf eine indirekte Wechselwirkung, z.B. über Hitzeschockproteine (HSPs). Es ist jedoch sinnvoller, direkt die Aggregatbildung zu beeinflussen, da diese bei den meisten Erkrankungen nach dem heutigen Wissensstand wesentlich an der Krankheitsentstehung beteiligt ist. Weiterhin ist der Ansatz mit Chemikalien dem mit Peptiden vorzuziehen, da letztere im Allgemeinen sowohl schlecht gehirngängig als auch meist sehr schnell abgebaut werden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Erkrankungen, bei denen die pathologische Ablagerung von Proteinen zu den wesentlichen

Krankheitsmechanismen gehört, sich bis heute weitgehend nur symptomatisch behandeln lassen. Es besteht somit ein Bedarf an weiteren oder effektiveren Behandlungsmöglichkeiten für diese Erkrankungen.

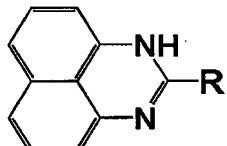
5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war somit die Bereitstellung von Mittel und Verfahren zur Behandlung und Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen und Amyloid-Krankheiten.

Diese Aufgabe wird durch die Bereitstellung der in den Ansprüchen  
10 gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

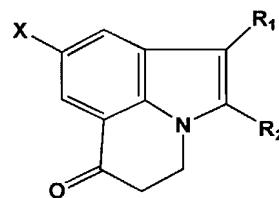
Folglich betrifft die vorliegende Erfindung ein Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe, wobei der eine oder mehreren Wirkstoffe ausgewählt ist/sind aus einer Gruppe bestehend aus:

15

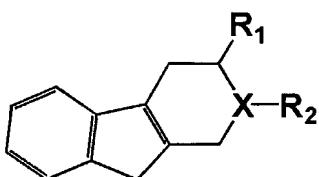
(a) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel I-1 bis I-9



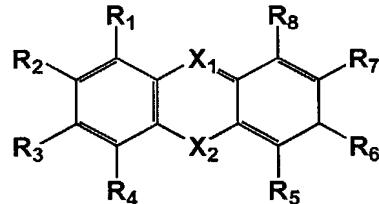
Formel I-1



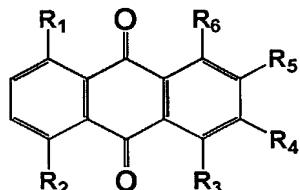
Formel I-2



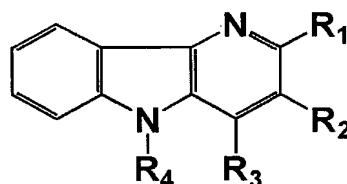
Formel I-3



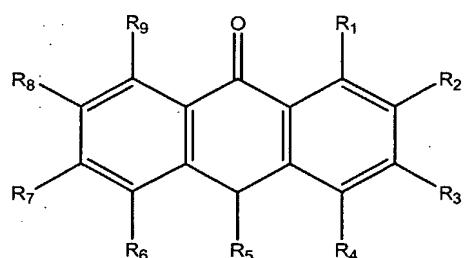
Formel I-4



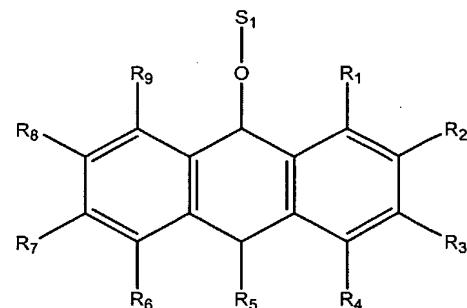
Formel I-5



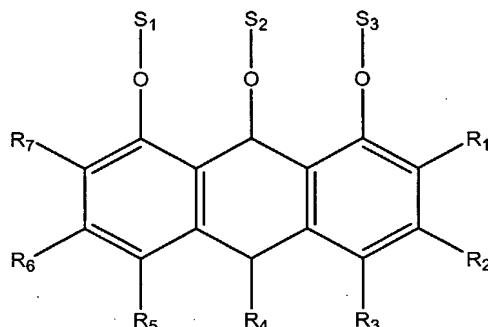
Formel I-6



Formel I-7



Formel I-8



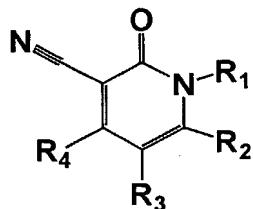
Formel I-9

5

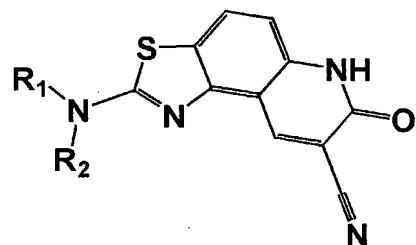
wobei X in Formel I-2 und I-3 H, OH, NH<sub>2</sub> oder ein Halogenatom ist und X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in Formel I-4 beliebige Heteroatome sind;

10

(b) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel II-1 oder II-2



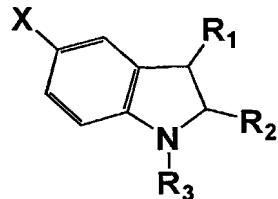
Formel II-1



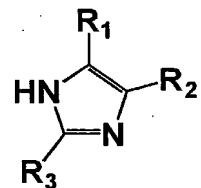
Formel II-2

15

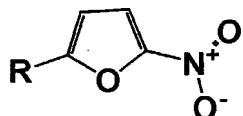
(c) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel III-1 bis III-6



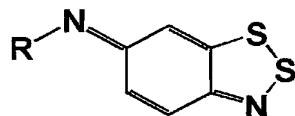
Formel III-1



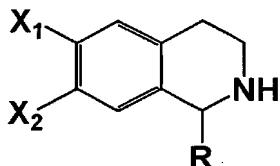
Formel III-2



Formel III-3



Formel III-4



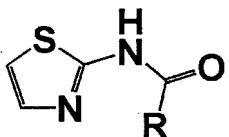
Formel III-5



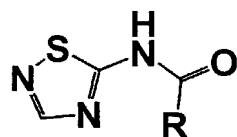
Formel III-6

5 wobei X in Formel III-1 und X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in der Formel III-5 H, OH, NH<sub>2</sub> oder ein Halogenatom sind;

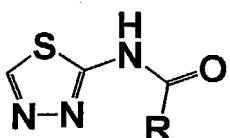
(d) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel IV-1 bis IV-6



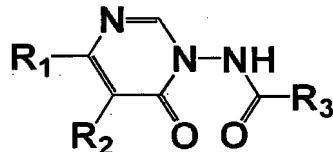
Formel IV-1



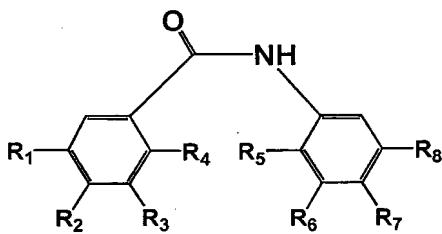
Formel IV-2



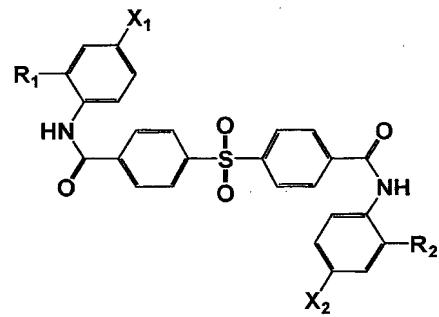
Formel IV-3



Formel IV-4



Formel IV-5



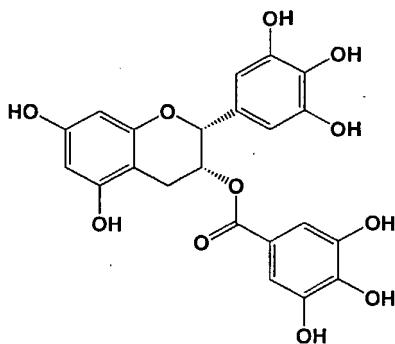
Formel IV-6

10

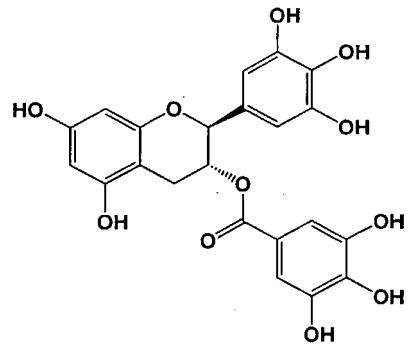
15

X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in Formel IV-6 ausgewählt sind aus H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder A und wobei A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Heteroalkylgruppe mit bis zu 7 C-Atomen ist/sind;

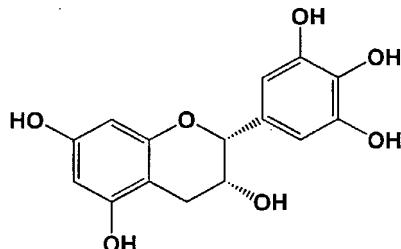
(e) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel V-1 bis V-4



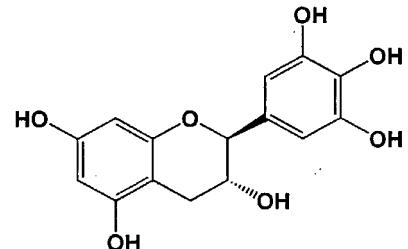
Formel V-1



Formel V-2



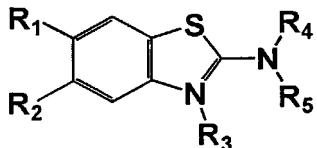
Formel V-3



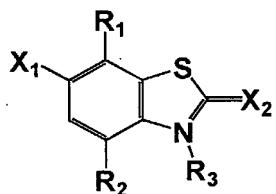
Formel V-4

5

## (f) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel VI-1 oder VI-2



Formel VI-1



Formel VI-2

wobei R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub> und S<sub>1</sub> bis S<sub>3</sub> ausgewählt sind aus

(i) H, OH, NH<sub>2</sub> oder einem Halogenatom;  
(ii) einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylresten mit ein oder zwei Ringen und bis zu 10 C-Atomen;  
(iii) cyclischen Alkyl- oder Heteroalkylresten mit 1 oder 2 Ringen oder Aryl- oder Heteroarylresten mit jeweils bis zu 10 C-Atomen.

15

Die genannten einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylreste enthalten 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. Die in den Gruppen R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub> und S<sub>1</sub> bis S<sub>3</sub> möglichen Ringe oder Ringsysteme enthalten ihrerseits 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, sodass die genannten Gruppen insgesamt bis zu 20 C-Atome enthalten können, wobei auch jede Zahl kleiner als 20 spezifisch ins Auge gefasst ist. Besonders bevorzugt ist jedoch, dass die Zahl der C-

20

Atome in den Gruppen R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub> und S<sub>1</sub> bis S<sub>3</sub> insgesamt nicht 10 übersteigt. Auch hier ist wieder jede Zahl kleiner als 10 spezifisch ins Auge gefasst.

Der Begriff „Heteroatom“ ist dem Fachmann geläufig. Insbesondere, jedoch nicht ausschließlich werden hier darunter N, O, Cl, F, Br, I und S verstanden. Bevorzugt ist, dass die Heteroatome in Form von Amiden, Estern, Nitrilen und Etherverbindungen auftreten.

Alle Wirkstoffe oder Chemikalien hemmen die Aggregation von krankheitsrelevanten Proteinen, die bei bestimmten Krankheiten, im Stand der Technik auch unter dem Begriff „Amyloid-Krankheiten“ bekannt, in Form von Amyloiden abgelagert werden. Zu diesen Krankheiten zählen insbesondere neurodegenerative Erkrankungen.

Die Wirkstoffe oder Chemikalien eignen sich sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie dieser Erkrankungen. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird der Begriff „Wirkstoff“ auch im Zusammenhang mit diagnostischen Zusammensetzungen gebraucht. Grund hierfür ist, dass, um erfolgreich Amyloid- oder Aggregatbildung zu diagnostizieren, eine Bindung des Wirkstoffs an Amyloide oder Aggregate erfolgen muss. Diese Bindung wird unter dem Begriff „Wirkung“ subsumiert. Mit anderen Worten, der Begriff „Wirkung“ ist also nicht auf therapeutische Wirkung beschränkt.

Die Umwandlung von den proteinhaltigen Ablagerungen mittels kleiner Moleküle in eine vom Organismus leichter abbaubare Form oder die Verhinderung der Ausbildung von Proteinaggregaten stellt eine Möglichkeit dar, diese Erkrankungen zu verhindern, ihre Progression aufzuhalten oder sogar zur Besserung und Rückbildung der Symptome zu führen. Die von uns identifizierten Wirkstoffe oder Chemikalien besitzen das Potential, die Proteinaggregation entsprechend zu beeinflussen. Sie eignen sich nicht nur zur therapeutischen Verwendung bzw. zur Entwicklung derselben, sondern können potentiell auch zur Diagnostik oder zur Beurteilung des Verlaufs von Krankheiten verwendet werden, die auf der pathologischen Ablagerung von Proteinen beruhen.

Die Erfindung besitzt mehrere Vorteile gegenüber bisherigen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren:

- Wesentlich für den Mechanismus der Krankheitsentstehung verschiedener neurodegenerativer Krankheiten - v.a. Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Polyglutamin-Erkrankungen wie die Chorea Huntington – ist das Unlöslich-Werden und die Ablagerung von Aggregaten krankheitsspezifischer Proteine: Für M. Alzheimer ist dies Amyloid-beta, für M. Parkinson alpha-Synuclein, für Polyglutaminkrankheiten Huntingtin bzw. Ataxine. Die von uns vorgestellten Substanzen eignen sich in besonderem Maße für die Behandlung dieser Erkrankungen, da sie an einem vermutlich sehr frühen Punkt im Krankheitsmechanismus, nämlich der Ablagerung aggregierter Proteine, angreifen und so in sehr viel größerem Maße als bisherige Therapieformen eine ursächliche Behandlung bedeuten könnten.
- Die erfindungsgemäßen Chemikalien zeichnen sich dadurch aus, daß sie sowohl von Größe, Struktur als auch ihres Verteilungskoeffizienten im Octanol/Wasser-Gemisch potentiell gehirngängig und damit zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems geeignet sind
- Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass es sich um relativ einfach zu synthetisierende Substanzen handelt. Im Falle der Catechin-Derivate sind dies als Inhaltsstoffe des grünen Tees sogar leicht zugängliche Naturstoffe.
- Die ausgewählten Substanzen sind über längere Zeit stabil.
- Ein besonderer Vorteil liegt darin, daß wir für eine Reihe dieser Chemikalien bereits nachweisen konnten, daß sie nicht nur die Aggregationshemmung eines individuellen Proteins, sondern sogar die Aggregation unterschiedlicher Proteine wie Huntingtin, Ataxin-3 oder Amyloid-beta hemmen können. Diese Verbindungen besitzen demnach das Potential, in der Behandlung nicht nur einer einzigen, sondern mehrerer Krankheiten von Nutzen sein zu können.
- Die Substanzen wurden bereits in verschiedenen Zellkulturmodellen auf ihre Toxizität geprüft und toxische Substanzen ausgesondert.
- Die Inhaltsstoffe des grünen Tee – Catechinderivate – sind erwiesenermaßen gut verträglich und wurden bereits in verschiedenen klinischen Studien an Patienten – allerdings in der Behandlung von

Krebserkrankungen – erprobt und das Fehlen toxischer Effekte demonstriert.

- Da Hinweise vorliegen, dass zumindest ein Teil der Substanzen direkt an Proteinaggregate (besonders von Huntingtin und Ataxin-3) bindet, besteht die Möglichkeit, diese Verbindungen auch in der Diagnostik anzuwenden.  
5 Dafür ließen sich die Moleküle - z.B. radioaktiv – markieren und die Anreicherung im Hirngewebe beispielsweise mit der PET (positron emission tomography)-Technik nachweisen. Auf diese Weise wäre der Einsatz in der Diagnostik (bedeutsam v.a. bei M. Alzheimer und Parkinson)  
10 sowie als Surrogatmarker in der Verlaufsbeobachtung beispielsweise in klinischen Studien von Polyglutaminerkrankungen (Chorea Huntington) möglich.

Die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln und diagnostischen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffe können als solche eingesetzt werden oder nach einer Verbesserung ihrer pharmakologischen Eigenschaften.

Dementsprechend umfasst die vorliegende Erfindung auch Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, deren obige Wirkstoffe einer Verbesserung ihrer pharmakologischen Eigenschaften unterzogen wurden. Zu diesem Zweck wird der Wirkstoff als Leitstruktur weiter modifiziert, um eine modifizierte Bindungsstelle, 20 ein modifiziertes Aktivitätsspektrum, eine modifizierte Organspezifität, eine verbesserte Aktivität, eine verminderte Toxizität (einen verbesserten therapeutischen Index), verminderte Nebenwirkungen, einen zeitlich versetzten Beginn der therapeutischen Wirksamkeit oder der Länge der therapeutischen Wirksamkeit, 25 veränderte pharmakokinetische Parameter (Resorption, Distribution, Metabolismus oder Exkretion), modifizierte physikochemische Parameter (Löslichkeit, hygroskopische Eigenschaften, Farbe, Geschmack, Geruch, Stabilität, Zustandsform), verbesserte generelle Spezifität, Organ-/Gewebespezifität, und/oder eine optimierte Verabreichungsform und –route zu erhalten. Dies kann 30 durch die Veresterung von Carboxylgruppen, Hydroxylgruppen mit Carbonsäuren, Hydroxylgruppen zu beispielweise Phosphaten, Pyrophosphaten, Sulfaten, „Hemisukzinaten“ oder die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen, pharmazeutisch verträglichen Komplexen oder die Synthese von pharmakologisch aktiven Polymeren oder die Einführung von hydrophilen Gruppen, die Einführung

bzw. den Austausch von Substituenten in Aromaten oder Seitenketten, die Veränderung des Substituentenmusters oder der Modifikation durch die Einführung von isosterischen oder bioisosterischen Gruppen oder die Synthese von homologen Verbindungen, bzw. der Einführung von verzweigten Seitenketten, der Konversion 5 von Alkylsubstituenten zu zyklischen Analogen, der Derivatisierung von Hydroxylgruppen zu Ketalen oder Acetalen, der N-Acetylierung zu Amiden, Phenylcarbamaten, der Synthese von Mannich-Basen bzw. Iminen oder durch die Umwandlung von Ketonen, Aldehyden in Schiffs-Basen, Oxime, Acetale, Ketale, Enolester, Oxazolidine, Thiazolidine oder deren Kombinationen erreicht werden.

10 Die verschiedenen vorstehend dargestellten Schritte sind allgemein bekannt. Sie beziehen ein oder beruhen auf quantitativen Analysen von Struktur-Aktions-Beziehungen (QSAR); vgl. Kubinyi, „Hausch-Analysis and Related Approaches“, VCH Verlag, Weinheim 1992, sowie kombinatorischer (Bio)chemie, klassischer Chemie und anderen Ansätzen; vgl. z.B. Holzgrabe und Bechtold, Deutsche 15 Apotheker Zeitung 140(8) (2000), 813-823.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind die Halogenatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus I, Cl, Br oder F.

20 Besonders bevorzugt ist hierbei F.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung enthalten die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome.

25

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind die Heteroatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus N, O, oder S.

30 In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung enthalten die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Substituenten.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der

diagnostischen Zusammensetzung sind die Substituenten ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Cl, F, Br oder I.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels oder der diagnostischen Zusammensetzung sind R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> und/oder R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> über weitere Atome verbrückt.

In einer bevorzugten Ausführungsform der diagnostischen Zusammensetzung sind der Wirkstoff oder mindestens einer der Wirkstoffe markiert. Vorzugsweise ist die Markierung eine radioaktive Markierung.

Bindung an Aggregate oder Amyloide sowie Ort dieser Bindung im Organismus oder in einer dem Organismus entnommenen Probe kann mit bildgebenden Verfahren, im Fall radioaktiv markierter Wirkstoffe beispielweise mit dem bereits oben erwähnten PET-Verfahren (Positronen-Emissionstomographie) nachgewiesen werden. Das Verfahren kann in vitro, ex vivo oder in vivo eingesetzt werden.

Die in Frage kommenden Nuklide sind dem Fachmann bekannt. In der Regel handelt es sich um kurzlebige Nuklide mit bevorzugten Halbwertszeit zwischen 20 Minuten und 2 Stunden, die in einem Zyklotron hergestellt werden können.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Verwendung eines oder mehrerer der oben beschriebenen Wirkstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

Die Begriffe „Amyloid“ und „Amyloid-Krankheiten“ sind dem Fachmann geläufig. Amyloid ist durch drei klassische Parameter definiert, die einzeln oder gemeinsam dem Nachweis von Amyloiden und somit des Vorliegens von Amyloid-Krankheiten dienen:

- Die *Kongorotbindung*, welche mikroskopisch im Durchlicht, und die grüne Doppelbrechung, welche im polarisierten Licht erkennbar ist. Das letzte Zeichen ist nur dann pathognomisch, wenn die stringente Kongorotfärbung von Puchtler et. al. angewendet wird.
- Die *Fibrillennatur* der abgelagerten Proteine, erkennbar im Elektronenmikroskop. Die Fibrillen haben etwa eine Dicke von etwa 10 nm, erscheinen starr und sind teilweise verzweigt. Alle Amyloidablagerungen

enthalten Fibrillen ähnlicher Art. Ein Assay (Filter-Assay, Membranfiltertest) zum Nachweis der Fibrillen ist in der Europäischen Patentanmeldung EP 98943817.1 („Verfahren zur Bestimmung von amyloid-ähnlichen Fibrillen oder Proteinaggregaten“) beschrieben und hiermit explizit per Referenz aufgenommen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die in den Beispielen erwähnten Membranfiltertests (siehe auch Abbildung 1B), gegebenenfalls auch unter Verwendung der Elektronenmikroskopie (Abbildung 1E und 1F), verwiesen.

5 • Die *beta-Faltblattstruktur*. Alle bisher untersuchten Amyloid-Fibrillenproteine haben die beta-Faltblattstruktur aufgewiesen. Glenner sieht in dieser Faltung das pathogene Prinzip. Beta-Faltblatt-Fibrillen, wie sie das Amyloid darstellt, sind unlöslich in normalem Puffer und widerstehen enzymatischem Abbau. Sie werden vom Organismus nicht als fremd erkannt. Glenner hat die Amyloidosen daher treffend als Beta Fibrillosen beschrieben.

10 15 Ausgewählte Indikationen, die unter die Definition „Amyloid-Krankheiten“ fallen, und wie sie beispielsweise durch die klinische Medizin diagnostiziert werden, sind weiter unter näher ausgeführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Arzneimittels, der diagnostischen Zusammensetzung oder der Verwendung umfasst das Arzneimittel oder die diagnostische Zusammensetzung über den Wirkstoff hinaus einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Verdünnungsmittel oder Exzipienten. Beispiele für geeignete pharmazeutisch verträgliche Träger und/oder Verdünnungsmittel sind dem Fachmann bekannt und umfassen z.B. Phosphatgepufferte Kochsalzlösungen, Wasser, Emulsionen, wie z.B. Öl/Wasser-Emulsionen, verschiedene Arten von Netzmittel oder Detergenzien, sterile Lösungen, etc. Arzneimittel, die solche Träger umfassen, können mittels bekannter konventioneller Methoden formuliert werden. Diese Arzneimittel können einem Individuum in einer geeigneten Dosis verabreicht werden. Die Verabreichung kann oral oder parenteral erfolgen, z.B. intravenös, intraperitoneal, subcutan, intramuskulär, lokal, intranasal, intrabronchial, oral oder intradermal, oder über einen Katheter an einer Stelle in einer Arterie. Präparate für eine parenterale Verabreichung umfassen sterile wäßrige oder nicht-wäßrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Beispiele für nicht-wäßrige Lösungsmittel sind Propylenglykol, Polyethylenglykol, pflanzliche Öle wie z.B.

Olivenöl, und organische Esterverbindungen wie z.B. Ethyloleat, die für Injektionen geeignet sind. Wäßrige Träger umfassen Wasser, alkoholisch-wäßrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Salzlösungen und gepufferte Medien. Parenterale Träger umfassen Natriumchlorid-Lösungen, Ringer-Dextrose, Dextrose und 5 Natriumchlorid, Ringer-Laktat und gebundene Öle. Intravenöse Träger umfassen z.B. Flüssigkeits-, Nährstoff- und Elektrolyt-Ergänzungsmittel (wie z.B. solche, die auf Ringer-Dextrose basieren. Das Arzneimittel kann außerdem Konservierungsmittel und andere Zusätze umfassen, wie z.B. antimikrobielle Verbindungen, 10 Antioxidantien, Komplexbildner und inerte Gase. Des weiteren können, abhängig von der beabsichtigten spezifischen Verwendung, andere Wirkstoffe wie z.B. Interleukine, Wachstumsfaktoren, Differenzierungsfaktoren, Interferone, chemotaktische Proteine oder ein unspezifisches immunmodulatorisches Agens enthalten sein.

Die Art der Dosierung wird vom behandelnden Arzt entsprechend den klinischen 15 Faktoren bestimmt. Es ist dem Fachmann bekannt, daß die Art der Dosierung von verschiedenen Faktoren abhängig ist, wie z.B. der Körpergröße bzw. dem Gewicht, der Körperoberfläche, dem Alter, dem Geschlecht oder der allgemeinen Gesundheit des Patienten, aber auch von dem speziell zu verabreichenden Mittel, der Dauer und Art der Verabreichung, und von anderen Medikamenten, die möglicherweise 20 parallel verabreicht werden. Eine typische Dosis kann z.B. in einem Bereich zwischen 0,001 und 1000 µg liegen, wobei Dosen unterhalb oder oberhalb dieses beispielhaften Bereiches, vor allem unter Berücksichtigung der oben erwähnten Faktoren, vorstellbar sind. Im allgemeinen sollte sich bei regelmäßiger Verabreichung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung die Dosis in einem 25 Bereich zwischen 1 µg- und 10 mg-Einheiten pro Tag befinden. Üblicherweise werden die Wirkstoffe in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von größer als 10 µg/ml eines physiologischen Puffers vorliegen. Sie können aber auch in fester Form in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.% der Gesamtmischung vorhanden sein. Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die 30 Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls als Dauerinfusion oder in Form von mehreren Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen. Wird die Zusammensetzung intravenös verabreicht, sollte sich die Dosis in einem Bereich

zwischen 1 µg- und 10 mg-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag befinden.  
Das Arzneimittel kann topisch, lokal oder systemisch verabreicht werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft auch Verfahren zur Behandlung oder Diagnose von  
5 neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten umfassend die  
Verabreichung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels oder einer  
erfindungsgemäßen diagnostischen Zusammensetzung an ein Subjekt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahren ist das Subjekt ein Mensch.

10

In einer bevorzugten Ausführungsform der Verwendung oder des Verfahrens ist die  
neurodegenerative Erkrankung ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus  
Alzheimer'scher Krankheit, dem Parkinson-Syndrom und Polyglutamin-Krankheiten.

15

Hierbei ist bevorzugt, dass das Parkinson-Syndrom die idiopathische  
Parkinsonkrankheit sowie nicht-typische, mit Proteinaggregation vergesellschaftete  
Parkinson-Syndrome umfasst; und Polyglutamin-Krankheiten Chorea Huntington, die  
Spinozerebellären Ataxien Typ 1, 2, 3, 6, 7 und 17, die Dentato-rubro-pallido-  
luysische Atrophie sowie die Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom)  
20 umfassen.

25

Des weiteren ist bevorzugt, dass die Amyloid-Krankheit ausgewählt ist aus der  
Gruppe bestehend aus: Hereditäre und nicht-hereditäre Prionenkrankheiten (Kuru,  
Familiäre fatale Insomnie, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, Creutzfeld-  
Jakob-Krankheit, neue Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit), Lewy-Körperchen-  
Demenz, primäre systemische Amyloidose, sekundäre systemische Amyloidose mit  
Ablagerung von Serum Amyloid A, Senile systemische Amyloidose, Familiäre  
Amyloid-Polyneuropathie Typ I und III, Familiäre non-neuropathische Amyloidose,  
Familiäre Britische Demenz, Hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie, Hämodialyse-  
30 assoziierte Amyloidose, Familiäre Amyloidose vom Finnischen Typ, Diabetes mellitus  
Typ II, Hereditäre renale Amyloidose, Injektions-Amyloidose mit Ablagerung von  
Insulin, Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit Ablagerung von Calcitonin, Atriala  
Amyloidose mit Ablagerung von ANF, Inklusionskörperchen-Myositis.

Wie schon in der Beschreibung der Hauptausführungsform dargelegt, lassen sich die in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln oder diagnostischen Zusammensetzungen enthaltenen Wirkstoffe oder Chemikalien nach ihrer chemischen Struktur in 6 Gruppen einteilen. Im folgenden werden diese Gruppen im Detail beschrieben.

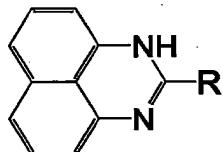
5

### Gruppe I

Diese Gruppe enthält polycyclische Verbindungen, deren hervorragendes 10 Charakteristikum das Vorkommen von mindestens tricyclischen aromatischen Gruppen ist. Die aromatischen funktionellen Gruppen sind entweder an zahlreiche Hydroxyl-Gruppen gebunden oder enthalten Oxo-Gruppen, oder es treten in den aromatischen Ringen selbst Substitutionen mit Sauerstoff- oder Stickstoffatomen auf.

15 Insbesondere beinhaltet dies die Derivate der folgenden Leitstrukturen:

Leitstruktur I-1:



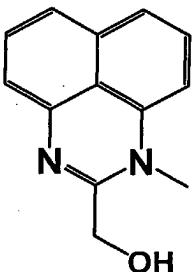
20

R kann sein:

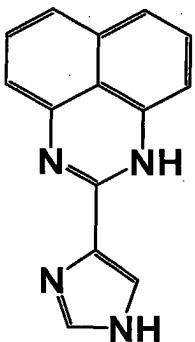
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen enthalten
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- 30 - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-1, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus:

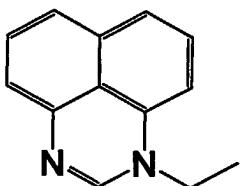
5

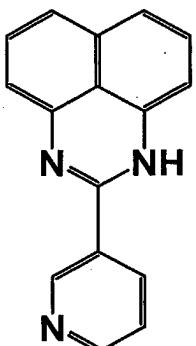
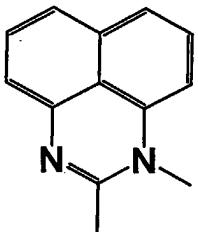
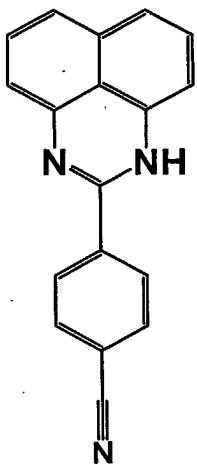
(1-Methyl-1*H*-perimidin-2-yl)-methanol

10

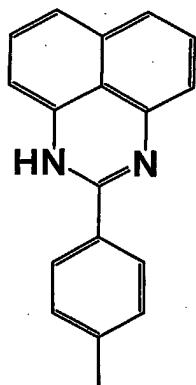
2-(1*H*-Imidazol-4-yl)-1*H*-perimidine

15

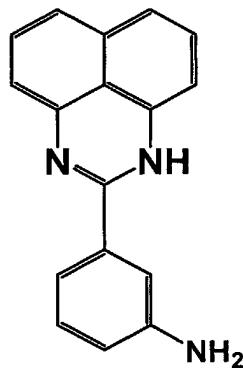
1-Ethyl-1*H*-perimidine

1*H*,3*H*-Perimidine-2-thione5 2-Pyridin-3-yl-1*H*-perimidine1,2-Dimethyl-1*H*-perimidine

## 4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile

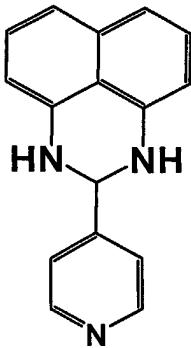


2-p-Tolyl-1H-perimidine



5

## 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine



2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1H-perimidine

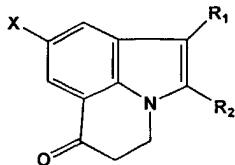
10 Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidin und

## 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidin

## Leitstruktur I-2:

5 4,5-Dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-on



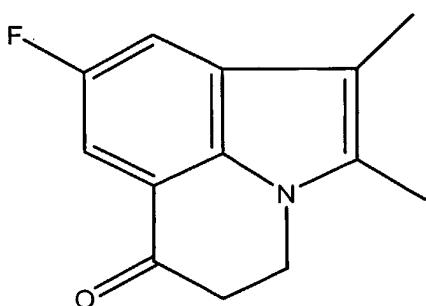
X kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

10 R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

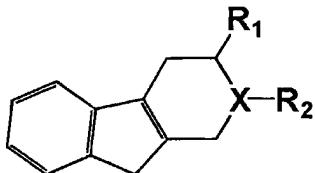
25 Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-2, wobei der Wirkstoff



8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one ist.

5 Leitstruktur I-3:

Tetrahydrofluoren



X kann ein beliebiges Heteroatom sein, namentlich sind N, O, P und S hier  
10 mögliche Atome

R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können sein:

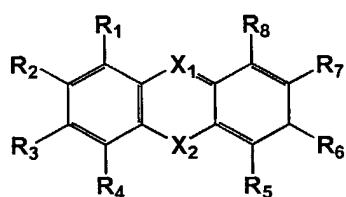
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> bis R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispielhaft für diese Untergruppe soll die folgende Verbindung genannt werden:

2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c] pyridin-3-carboxylsäure-methyl-  
30 ester

Leitstruktur I-4:

Anthracen



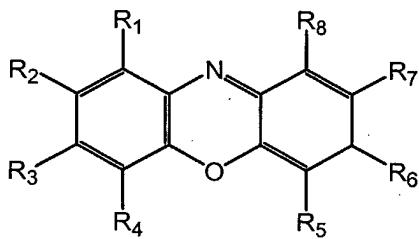
X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können beliebige Heteroatome sein, insbesondere aber N, O, P und S

5 R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

20

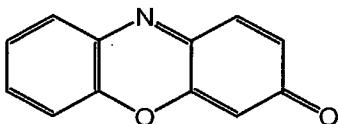
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-4, wobei der Wirkstoff ist:



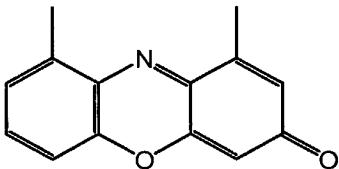
25

3H-Phenoxazin

Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen 30 enthalten einen Wirkstoff mit obiger Struktur, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus:

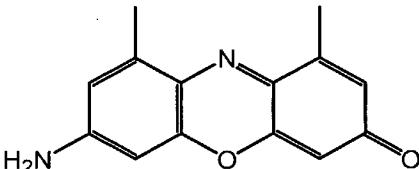


Phenoxazin-3-one



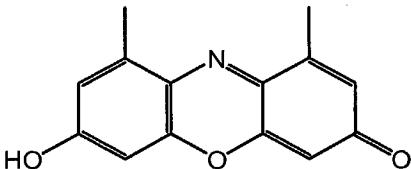
5

1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one



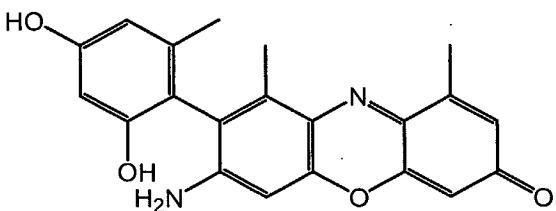
10

7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one



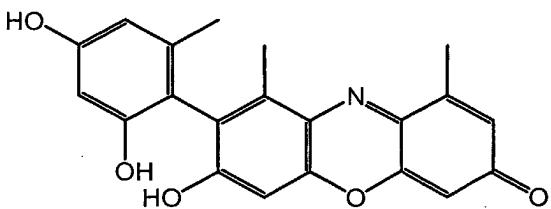
15

7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one



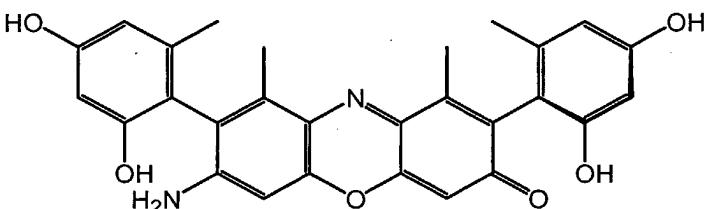
20

7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one  
(Alpha-amino-Orcein)



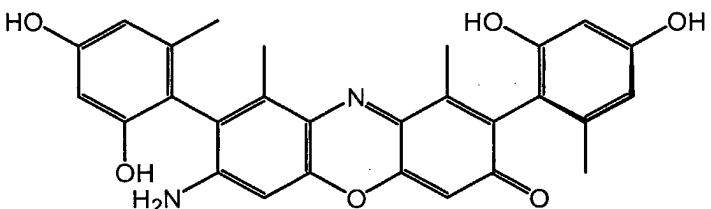
8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one  
(Alpha-hydroxy-Orcein)

5



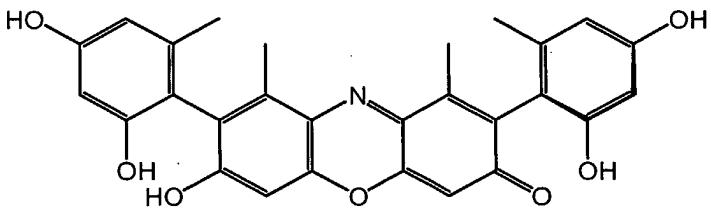
7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one (Beta-amino-Orcein)

10



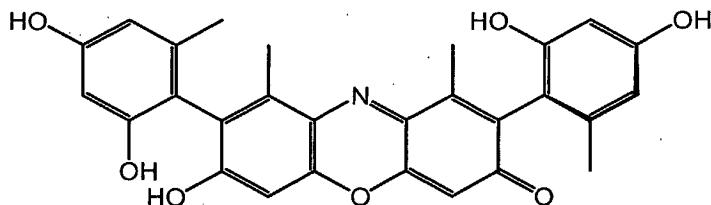
7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one (Gamma-amino-Orcein)

15



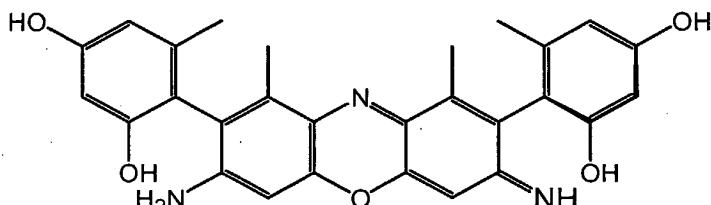
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one (Beta-hydroxy-Orcein)

20



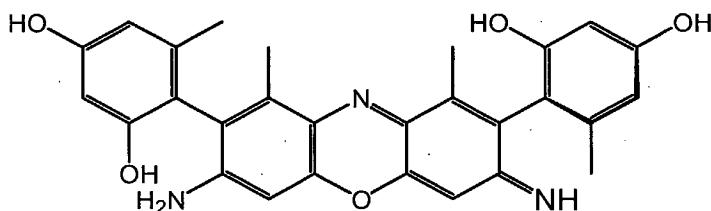
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)- 7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one (Gamma-hydroxy-Orcein)

5



Beta-amino-Orceimine

10



Gamma-amino-Orceimine

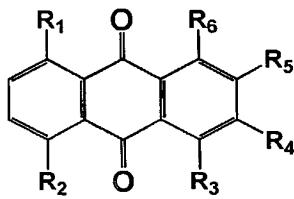
15 Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

7-Amino-8-[2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl]-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-on

7-Amino-1,8,10a,11-tetrahydroxy-10,12-dioxo-6,6a,7,10,10a,12-hexahydro-5aH-5-

20 thia-naphthacen-9-carboxylsäureamid

Leitstruktur I-5:

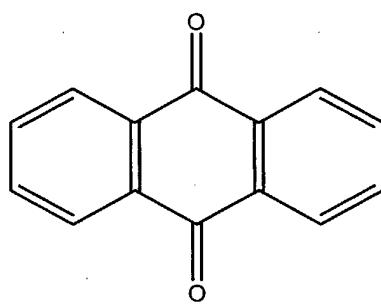


25 4a, 9a-Dihydro-anthrachinon

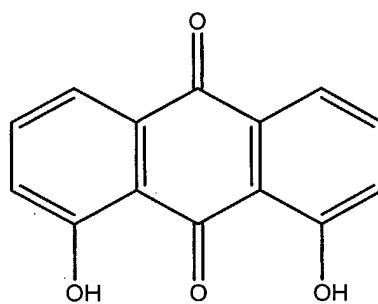
R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 5 - cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in 10 Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- 15 - R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

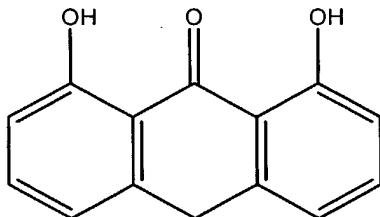
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-5 oder weiter oben 20 beschriebenen Formel I-7, wobei der Wirkstoff ist:



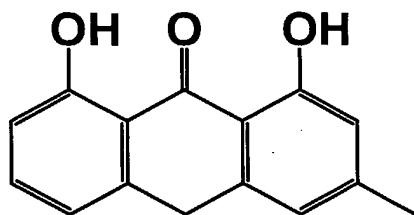
Anthrachinon



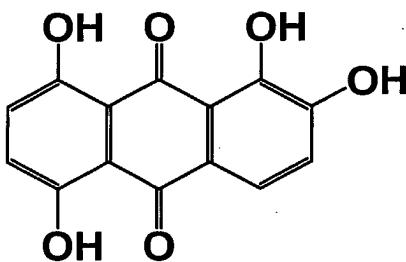
1,8-Dihydroxy-anthrachinon (Dantron)



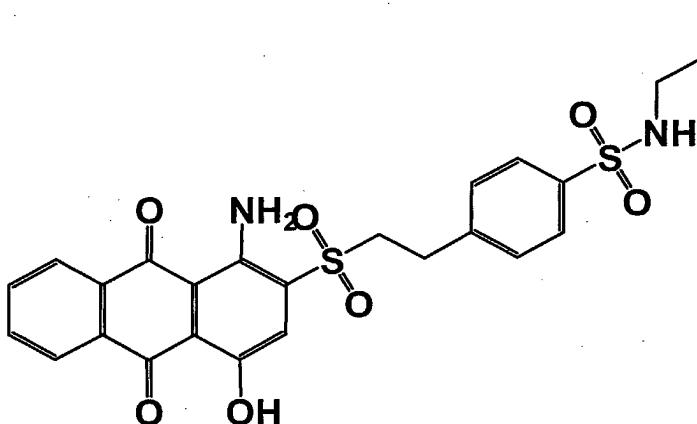
25 1,8-Dihydroxy-10H-anthracen-9-on 1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on



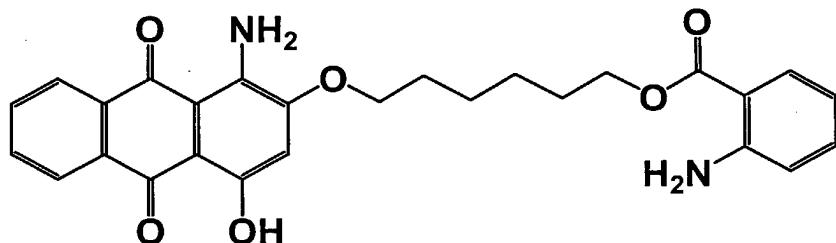
(Dithranol/ Anthralin) (Chrysarobin)



1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon



5 4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-N-propyl-benzensulfonamid



2-Amino-benzosäure-6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexyl-ester

10

Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-N-15 propyl-benzensulfonamid,

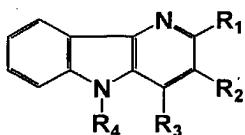
2-Amino-Benzoesäure 6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexylester,

1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-on und

1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon.

Leitstruktur I-6:

5



10H-Indolo[3,2-b]chinolin

R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- 10 - einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- 20 - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, und R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

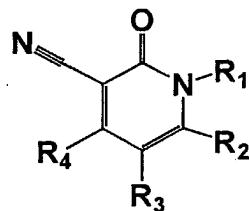
Als Beispiel dieser Gruppe wird genannt:

25 10-Benzyl-10H-indolo[3,2-b]chinolin-11-carboxylsäure-benzyl-ester

**Gruppe II**

Die Chemikalien der Gruppe II besitzen eine 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril-Gruppe (Leitstruktur II-1). Die meisten Substanzen zeichnen sich durch eine besondere Modifikation dieser Struktur aus. Diese Verbindung (2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazol[4,5-f]quinoline-8-carbonitril) wird in Tabelle 1 als Leitstruktur II-1 bezeichnet. Alle Strukturen der Gruppe II werden in Tabelle 1 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und Bruttoformel aufgeführt.

## 5 Leitstruktur II-1



Grundstruktur: 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitril

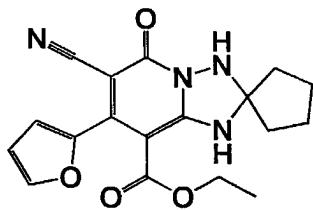
## 10 Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur II-1,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> können sein:

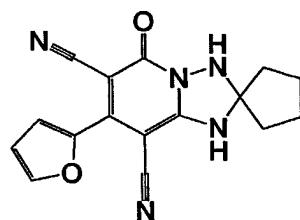
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Als Beispiel sollen insbesondere die anschließend mit der Strukturformel dargestellten Verbindungen geschützt werden:

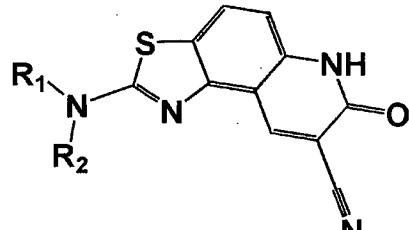
## 30



und



## 5 Leitstruktur II-2



Grundstruktur: 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitril

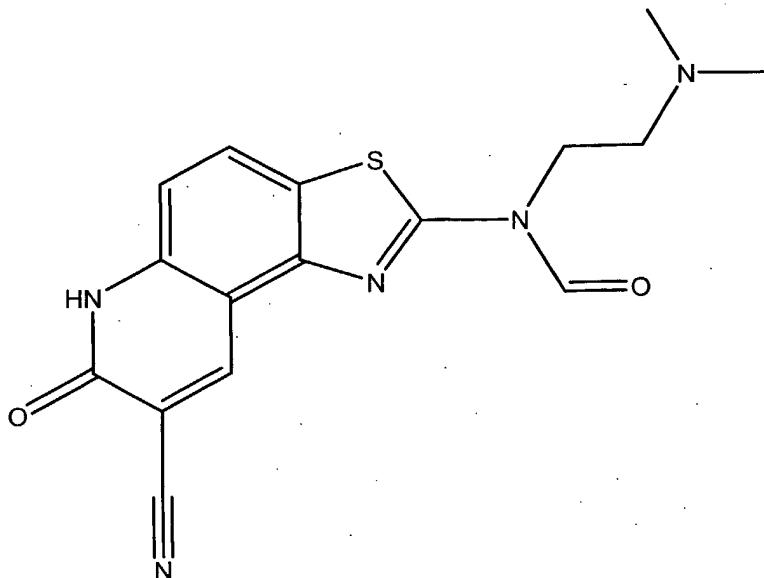
10

Die Erfindung beinhaltet Derivate der Leitstruktur II-2,

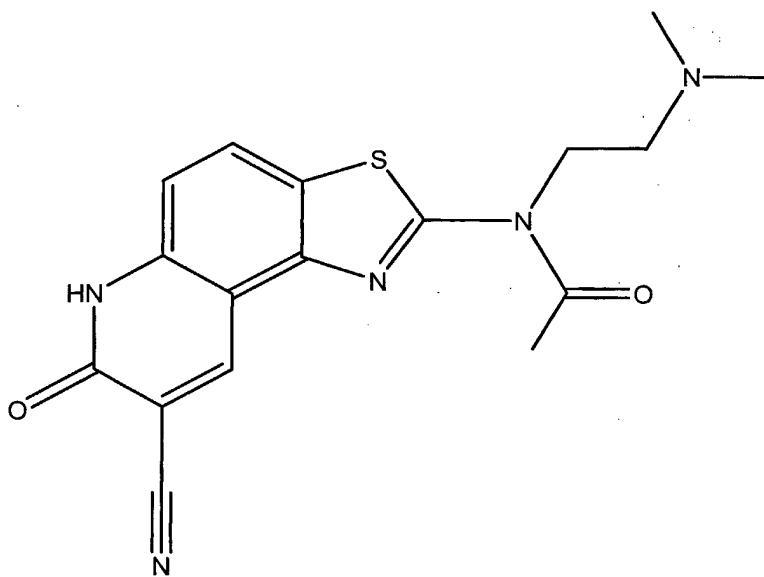
wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

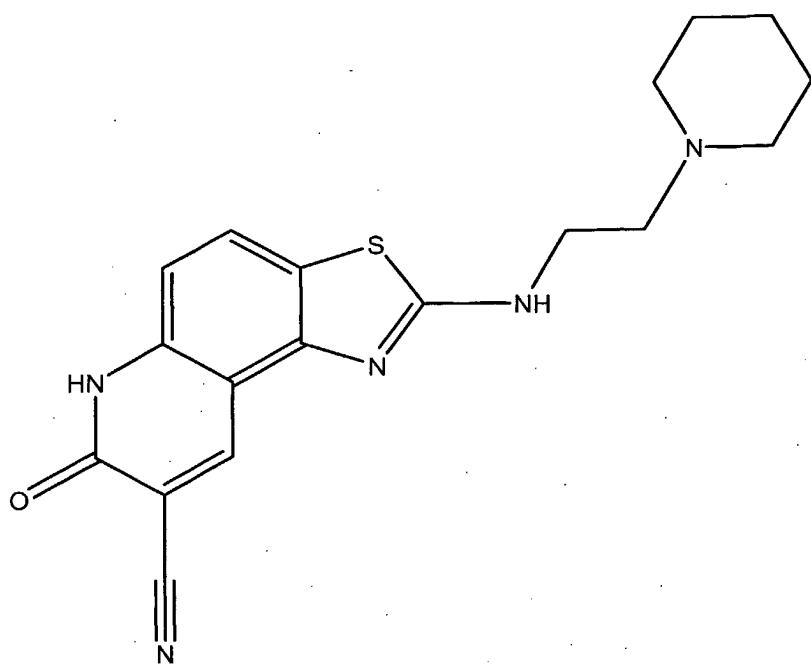
Bevorzugte erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten einen Wirkstoff mit einer Struktur der Formel II-2, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus:



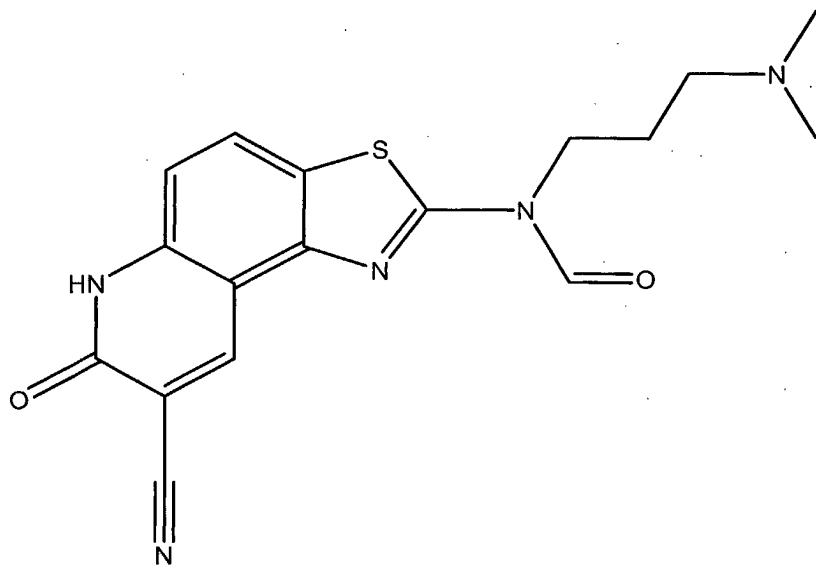
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-formamide



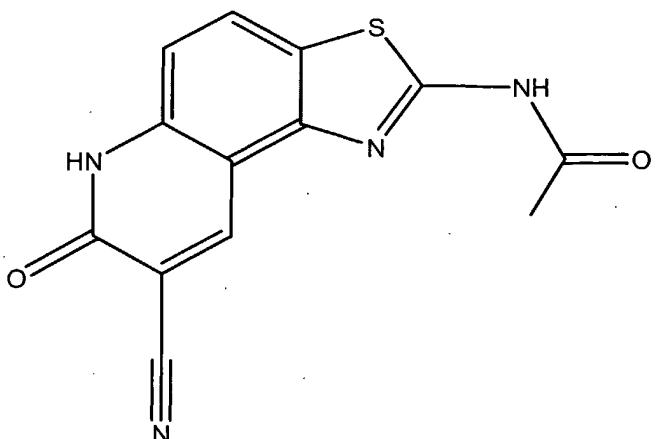
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-acetamide



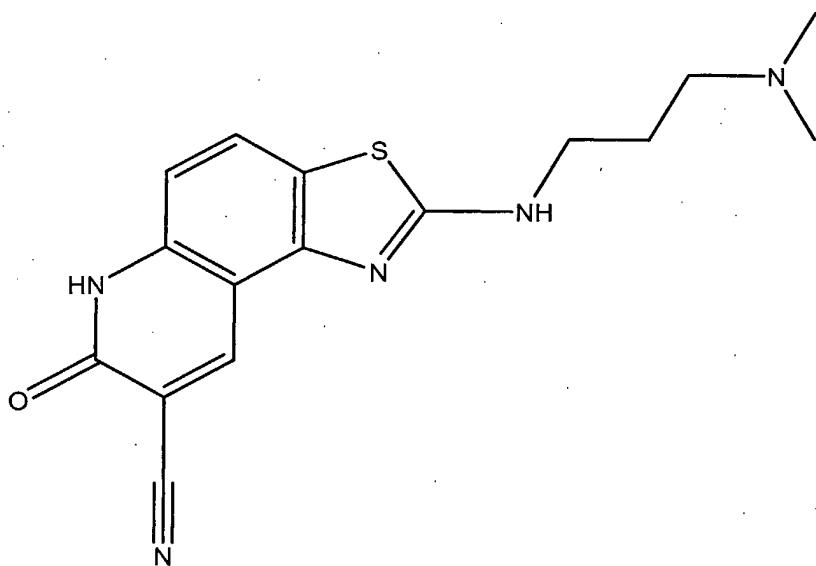
7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



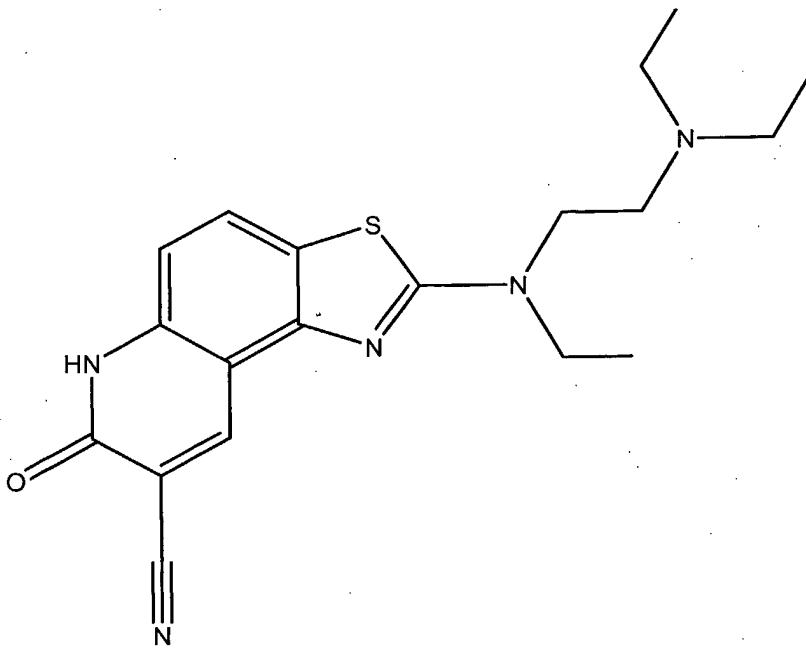
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-*N*-(3-dimethylaminopropyl)-formamide



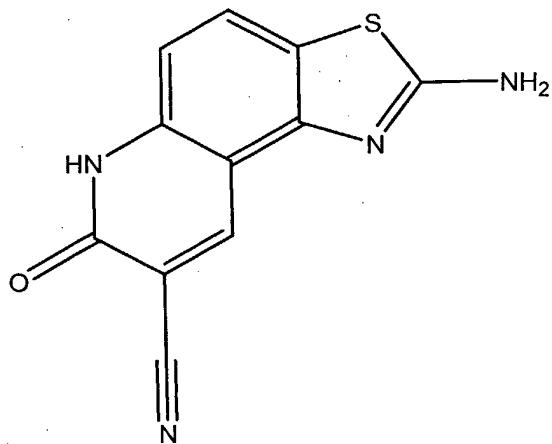
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-acetamide



2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinoline-8-carbonitrile

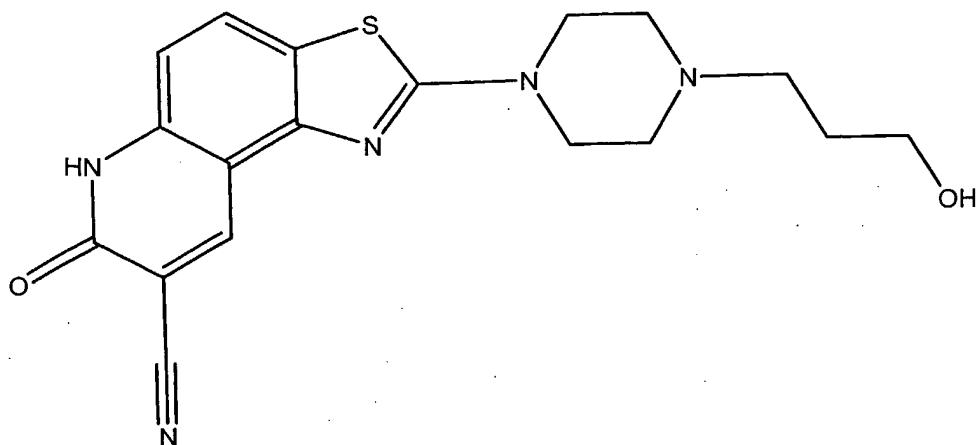


2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



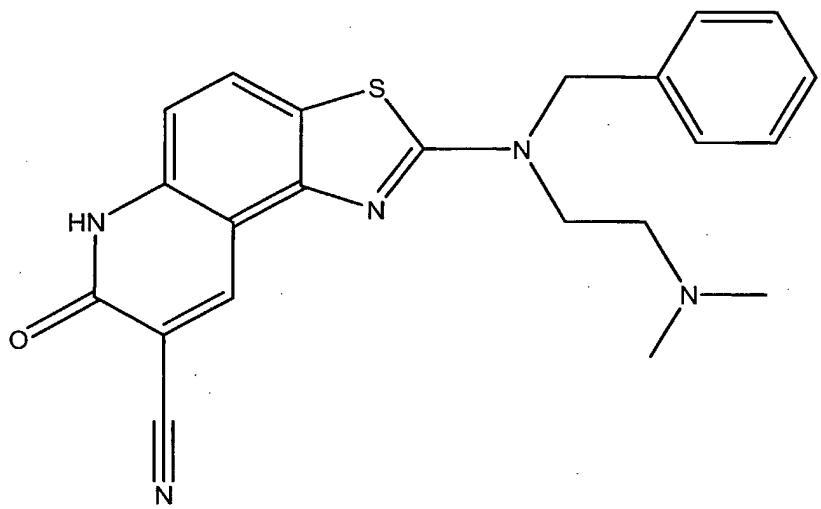
5

2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

5



10

2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Weitere erfindungsgemäße Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzungen enthalten Wirkstoffe ausgewählt aus den folgenden Derivaten:

15

1. N-Benzyl-N-(8-cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
2. 2-(2-Hydroxy-ethylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
3. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamid

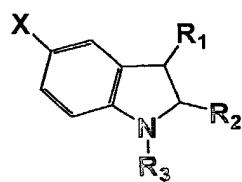
4. 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
5. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin2-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl-formamid
5. 6. 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
7. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin2-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-acetamid
8. 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
10. 9. 2-Ethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
10. 10. 2-Dimethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
11. 2-Diisopropylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
12. (4-Methoxy-phenylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-8-carbonitril
15. 13. N-(Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -2-yl)-acetamid
14. 2-Benzylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
15. 15. 2-(4-Methoxy-benzylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril
20. 16. N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-acetamid
17. 7-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f] chinolin -8-carbonitril

25

**Gruppe III**

Verbindungen der Gruppe III zeichnen sich durch das Vorkommen von eines Stickstoff- oder Sauerstoff-haltigen Heterozyklus aus. Gruppe III enthält 6 Leitstrukturen (Leitstrukturen III-1 bis III-6) (Tabelle 3).

Leitstruktur III-1:



## 1H-Indol

5 X kann stehen für: H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sowie R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Leitstruktur III-2:



25 1H-Imidazol

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- 5 - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

10 Beispiele für die Substanzgruppe:

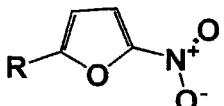
3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-phenylamin

2-Chloro-1H-benzoimidazol-5,6-diamin

5-(2,4-Dihydroxy-benzyliden)-2-thioxo-imidazolidin-4-on

15

Leitstruktur III-3:



2-Nitro-furan

20 R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 25 - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- 30 - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

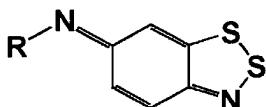
Beispiele für die Substanzgruppe:

[3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-thiazol-2-yl-amin

[3,(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-pyridin-2-yl-amin

5

Leitstruktur III-4:



Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylideneamin

10 R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

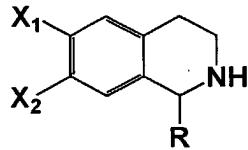
25 Beispiele für die Substanzgruppe:

N-Benzo[1,2,3]dithiazol-6-yliden-benzen-1,4-diamin

Leitstruktur III-5:

30

1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin



X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können stehen für:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

R kann sein:

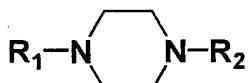
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- 5 - Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 10 - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- 15 - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

Beispiel für diese Substanzgruppe:

1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-6,7-diol

20

Leitstruktur III-6:



Piperazin

25

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können stehen für:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 30 - cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten oder Arylgruppen, die Heteroatome wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

10 Beispiel für diese Substanzgruppe:

2,4-Bis-[4-(4-methyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin

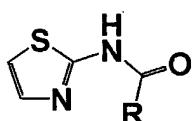
Thiophen-2-yl-acetylsäure4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl-ester

## 15 Gruppe IV

Die Verbindungen dieser Gruppe enthalten Säureamide, die kovalent an cyclische aromatische Verbindungen gebunden sind. Gruppe IV enthält insgesamt 6 Leitstrukturen (Tabelle 4).

20

Leitstruktur IV-1:



N-Thiazol-2-yl-formamid

25 R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen

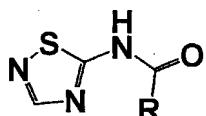
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

5

Beispiel für diese Substanzgruppe:

5-[4-(Thiazol-2-yl-carbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylsäure-thiazol-2-ylamid

10 Leitstruktur IV-2:



N-[1,2,4]Thiadiazol-5-yl-formamid

15 R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

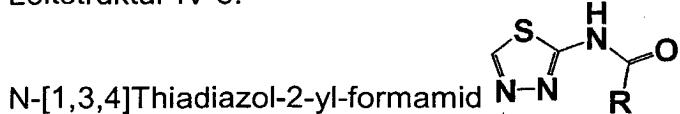
30 Beispiele für diese Substanzgruppe:

5-[3-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-isophthalsäure-dimethylester

4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentansäure-ethyl-ester

Carbazol-9-carboxylsäure(e-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amid

Leitstruktur IV-3:



5

R kann sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- Eine einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylkette, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten kann
- 10 - Eine cyclische Alkylkette mit 1 oder 2 Ringen oder eine Arylverbindung mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- 15 - die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

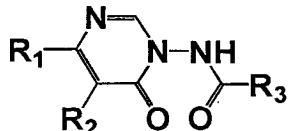
20

Beispiel für diese Substanzgruppe:

9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-10H-thioxanthen-3-carboxsäure-[1,3,4]thiadiazol-2-ylamid

25

Leitstruktur IV-4:



N-(6-Oxo-6H-pyrimidin-1-yl)-formamid

30 R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

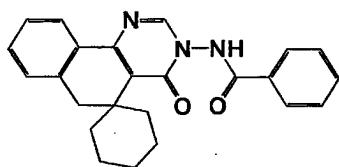
- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- 5 - die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- 10 - R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispiel für diese Substanzgruppe:

Da keine eindeutige Benennung dieser Substanz gefunden werden konnte, wird zur Kennzeichnung dieser Substanz die Strukturformel angegeben:

15

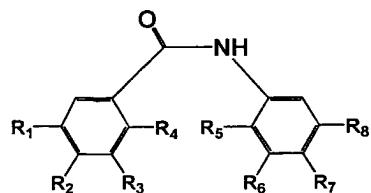


20

Leitstruktur IV-5:

n-Phenyl-benzamid

25



R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> können sein:

- H, H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

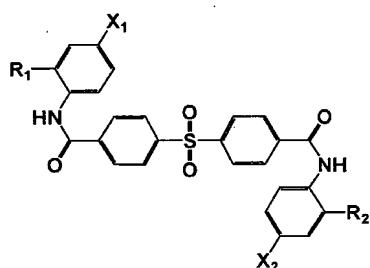
Anwendungsbeispiele sind:

10

N-[3-(3-{3-[(2-Carboxy-phenyl-1-enecarbonyl)-amino]-phenyl}-acryloyl)-phenyl]-phthalsäure,  
 Essigsäure 2,6-diacetoxy-4-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)-phenylester und  
 5-(4-Chloro-benzoylamino)-2,4-dihydroxy-isophthalsäure dimethylester

15

Leitstruktur IV-6:



20

X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> können sein:

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder A
- A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

30

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal
- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können

- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atome enthalten können
- die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F

10

Als Beispiele sind explizit zu schützen:

2-{4-[4-(2-Cyano-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-3-cyano-benzol

und

2-{4-[4-(2-Carboxy-4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzensulfonyl]-benzoylamino}-5-

15

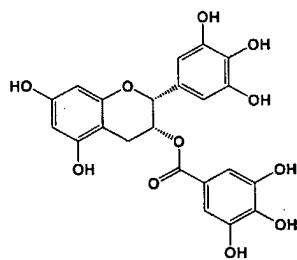
hydroxy-Benzoësäure

### Gruppe V

Gruppe V enthält 4 Catechine, die Inhaltsstoffe des Grünen Tees sind. Für diese Gruppe wird nur ein patentrechtlicher Schutz für die Anwendung der Substanzen und ihrer Derivate zur Diagnostik und Therapie von Chorea Huntington und weiteren Krankheiten, bei denen eine pathologische Ablagerung von Polyglutaminhaltigen Proteinen beobachtet wird, beantragt. Alle Strukturen der Gruppe V werden im Anhang, Tabelle 5 mit Struktur, chemischer Bezeichnung, Molekulargewicht und 25 Bruttoformel aufgeführt. Es handelt sich im Einzelnen um die folgenden Strukturen und ihre Derivate:

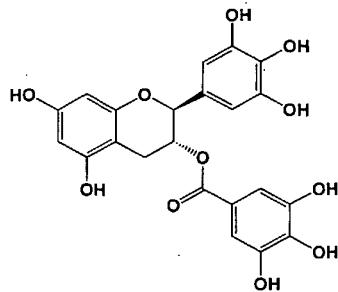
(-)-Epigallocatechingallat (EGCG) (Formel V-1)

30



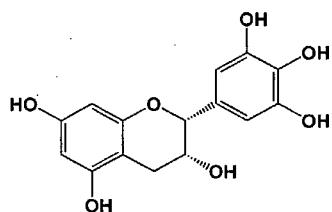
## (-)-Gallocatechingallat (GCG) (Formel V-2)

5



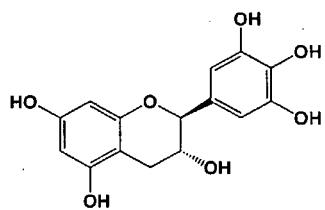
## (-)-Epigallocatechin (EGC) (Formel V-3)

10



## 15 (-)-Gallocatechin (GC) (Formel V-4)

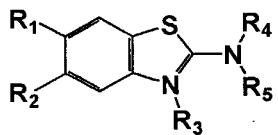
20

**Gruppe VI**

Die Chemikalien dieser Gruppe enthalten Benzothiazol-Verbindungen. Gruppe VI umfasst zwei Leitstrukturen VI-1 und VI-2 (Tabelle 6).

## Leitstruktur VI-1:

30



## 2-Aminobenzothiazol

R<sub>1</sub> bis R<sub>5</sub> können sein:

- H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal

- einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können
- 5 - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen
- die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein
- Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub>, und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

15

Als explizit zu schützende Derivate der Leitstruktur VI-1 werden angeführt:

N-(6-Amino-benzothiazol-2-yl)-acetamid

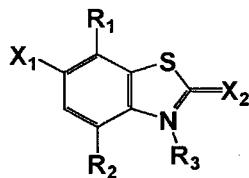
(4-Benzothiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-furan-2-yl-methanon

2-Isopropylamino-6H-thiazolo[4,5-f]chinolin-7-on und

20 (1,3-Dimethyl-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-ylidenemethyl)-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzothiazol-2-yl)-diazen

Leitstruktur VI-2:

25 Benzothiazol



X<sub>1</sub> kann sein:

- H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder A
- 30 - A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> können dabei sein eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit 1,2,3,4,5 oder 6 C-Atomen, eine aromatische Gruppe mit 1,2,3,4,5,6 oder 7 C-Atomen oder Kombinationen davon, wobei einzelne C-Atome auch durch 1,2,3 oder 4 S, N- oder O-Atome ersetzt sein können.

X<sub>2</sub> kann sein: O oder S

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> können sein:

5    - H, OH, NH<sub>2</sub>, Hal  
     - einfach oder mehrfach verzweigte oder unverzweigte Alkylketten, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atomen enthalten können  
     - cyclische Alkylketten mit 1 oder 2 Ringen oder Arylverbindungen mit 1 oder 2 Ringen, die jeweils 1,2,3,4,5,6,7,8,9 oder 10 C-Atome enthalten können  
10    - die genannten Alkyl- oder Aryl-Gruppen können auch jeweils 1,2,3 oder 4 Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S enthalten, insbesondere auch in Form von Amiden, Estern, Nitrilen, Acetalen, Ketalen oder Etherverbindungen  
     - die cyclischen Verbindungen können durch Alkylketten, die Heteroatome wie N, O, Cl, F, Br, I oder S wie zuvor beschrieben enthalten können, mit der Grundstruktur verbunden sein  
15    - Hal kann bedeuten: I, Cl, Br oder F  
     - R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> können unabhängig oder über weitere Atome verbrückt sein

Beispiel für Derivate der Leitstruktur VI-2:

20    6-Methoxy-3,4,7-trimethyl-3H-benzothiazol-2-on

### Derivate

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Arzneimittel und diagnostische Zusammensetzungen, die Derivate eines oder mehrerer oben genannter Wirkstoffe enthalten. Zu den Derivaten gehören insbesondere solche, die beispielsweise durch Modifikationen wie Veresterung von Hydroxylgruppen mit organischen und anorganischen Säuren, Einführung oder Austausch von Substituenten an Aromaten oder Seitenketten, Derivatisierung von Hydroxylgruppen zu Acetalen oder Ketalen; N-30 Acetylierung zu Amiden oder Phenylcarbamaten, Einführung isosterischer oder bioisosterischer Einheiten, Synthese von Mannich-Basen oder Iminen, Einführung verzweigter Seitenketten, Transformation von Ketonen oder Aldehyden zu Schiff'schen Basen, Oximen, Acetalen, Ketalen, Enolestern, Oxazolidinen, Thiazolidinen, Ersatz von einfachen Seitenketten durch verzweigte Seitenketten und

umgekehrt, Konversion von Alkyl-Substituenten zu zyklischen Analogen oder durch Kombinationen dieser Modifikationen erhalten werden können.

5

10

15

20

25

30

WO 2005/077343<sup>II</sup>

| EMD    | No. | Struktur | chemische Bezeichnung  | Molgewicht | Bruttoformel |
|--------|-----|----------|--|------------|--------------|
| 45060  | #1  |          | Grundstruktur: 2-Oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile   | 120,1      | C6H4N2O      |
| 220677 | #1  |          | ?  | 354,4      | C18H18N4O4   |
| 208067 | #2  |          | ?  | 307,3      | C16H13N5O2   |
| 46618  | #3  |          | Grundstruktur: 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                   | 242,3      | C13H6N4O2S   |
| 46119  | #4  |          | 2-(2-Hydroxy-ethylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                 | 360,4      | C19H12N4O2S  |
| 46624  | #5  |          | N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide    | 355,4      | C17H17N5O2S  |
| 47659  | #6  |          | 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile | 403,5      | C22H21N5OS   |
| 46801  | #7  |          | N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide     | 341,4      | C16H15N5O2S  |
| 46802  | #8  |          | 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile           | 353,4      | C18H19N5OS   |
| 46832  | #9  |          | N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide     | 355,4      | C17H17N5O2S  |

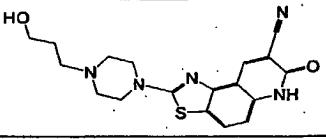
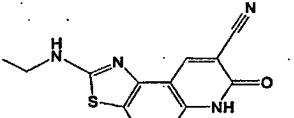
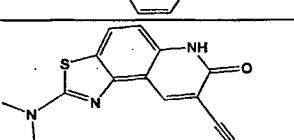
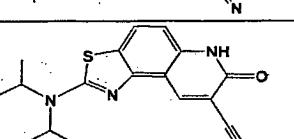
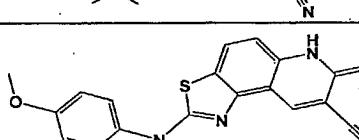
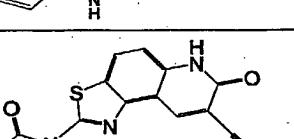
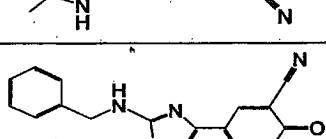
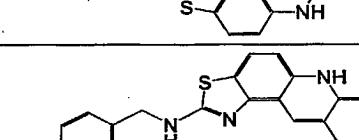
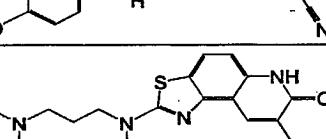
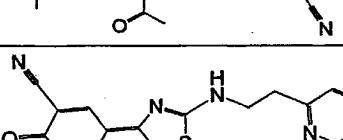
|       |      |   |   |       |             |
|-------|------|---|---|-------|-------------|
| 47009 | # 10 |    | 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile | 369,4 | C18H19N5O2S |
| 44837 | # 11 |    | 2-Ethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                            | 270,3 | C13H10N4OS  |
| 44841 | # 12 |    | 2-Dimethylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                         | 270,3 | C13H10N4OS  |
| 44843 | # 13 |    | 2-Diisopropylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                      | 326,4 | C17H18N4O2S |
| 45061 | # 14 |    | (4-Methoxy-phenyl)amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                 | 348,4 | C18H12N4O2S |
| 45063 | # 15 |   | N-(Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide                                | 284,3 | C13H8N4O2S  |
| 46472 | # 16 |  | 2-Benzylamino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile                           | 332,4 | C18H12N4OS  |
| 46622 | # 17 |  | 2-(4-Methoxy-benzylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile               | 362,4 | C19H14N4O2S |
| 46626 | # 18 |  | N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-acetamide   | 369,4 | C18H19N5O2S |
| 46836 | # 19 |  | 7-Oxo-2-(2-pyridin-2-yl-ethylamino)-6,7-dihydrothiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile            | 347,4 | C18H13N5OS  |

Tabelle 2: Gruppe I

| EMD    | No. | Struktur | chemische Bezeichnung   | Molgewicht | Bruttoformel |
|--------|-----|----------|---|------------|--------------|
|        |     |          | Grundstruktur: 1H-perimidine  |            |              |
| 35222  | # 1 |          | 2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine  | 234,3      | C14H10N4     |
| 35361  | # 2 |          | 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine  | 245,3      | C16H11N3     |
|        |     |          | Grundstruktur: 4,5-Dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one  |            |              |
| 207852 | # 3 |          | 8-fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one   | 233,3      | C16H16FNO    |
|        |     |          | Grundstruktur: Tetrahydrofluorene   |            |              |
| 127707 | # 4 |          | 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester                            | 295,3      | C18H17NO3    |
|        |     |          | Grundstruktur: Anthracene   |            |              |
| 171360 | # 5 |          | 7-Amino-8-[2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl]-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one   | 362,4      | C21H18N2O4   |
| 36934  | # 6 |          | 7-Amino-1,8,10a,11-tetrahydro-10,12-dioxo-6,6a,7,10,10a,12-hexahydro-5aH-5-thia-naphthacene-9-carboxylic acid amide | 404,4      | C18H16N2O7S  |
|        |     |          | Grundstruktur: 4a, 9a-Dihydro-antraquinone  |            |              |
| 79809  | # 7 |          | 4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10dioxo-9,10-dihydro-antracene-2-sulfonyl)-ethyl]-N-propyl-benzenesulfonamide             | 528,6      | C25H24N2O7S2 |

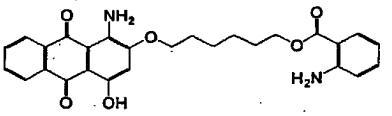
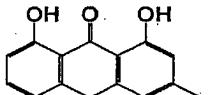
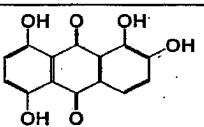
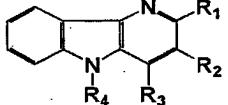
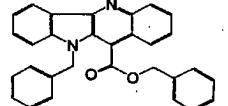
|        |      |   |  |       |            |
|--------|------|---|--|-------|------------|
| 79810  | # 8  |  | 2-Amino-benzoic acid 6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-yloxy)-hexyl ester | 474,5 | C27H26N2O6 |
| 171211 | # 9  |  | 1,8-Dihydroxy-3-methyl-10H-anthracen-9-one   | 240,3 | C15H12O3   |
| 19916  | # 10 |  | 1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthraquinone   | 272,3 | C14H8O6    |
| 84508  | # 11 |  | Grundstruktur: 10H-Indolo[3,2-b]quinoline  |       |            |
|        |      |  | 10-Benzyl-10H-Indolo[3,2-b]quinoline-11-carboxylic acid benzyl ester                             | 442,5 | C30H22N2O2 |

Tabelle 3: Gruppe III

| EMD    | No                       | Struktur | chemische Bezeichnung   | Molgewicht | Bruttoformel |
|--------|--------------------------|----------|---|------------|--------------|
|        | Lieftstrukt.<br>ur.III-1 |          | Grundstruktur: 1H-Indole  |            |              |
| 162201 | # 1                      |          | 5-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylmethylene)-3-methyl-2-thioxo-thiazolidin-4-one | 308,4      | C14H13FN2OS2 |
| 155938 | # 2                      |          | 1-(4-Hexyloxy-benzoyl)-1H-indole-2,3-dione                              | 351,4      | C21H21NO4    |
|        | Lieftstrukt.<br>ur.III-2 |          | Grundstruktur: 1H-Imidazole   |            |              |
| 127211 | # 3                      |          | 3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-phenylamine                                   | 204,19     | C9H8N4O2     |
| 149571 | # 4                      |          | 2-Chloro-1H-benzoimidazole-5,6-diamine                                  | 182,6      | C7H7ClO4     |
| 148257 | # 5                      |          | 5-(2,4-Dihydroxy-benzylidene)-2-thioxo-imidazolidin-4-one               | 236,5      | C10H8N2O3S   |
|        | Lieftstrukt.<br>ur.III-3 |          | Grundstruktur: 2-Nitro-furan  |            |              |
| 91924  | # 6                      |          | [3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-thiazol-2-yl-amine                  | 249,2      | C10H7N3O3S   |
| 91876  | # 7                      |          | [3-(5-Nitro-furan-2-yl)-allylidene]-pyridin-2-yl-amine                  | 243,2      | C12H9N3O3    |
|        | Lieftstrukt.<br>ur.III-4 |          | Grundstruktur:<br>Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylideneamine                  |            |              |
| 41693  | # 8                      |          | N-Benzo[1,2,3]dithiazol-6-ylidene-benzene-1,4-diamine                   | 259,3      | C12H9N3S2    |
|        | Lieftstrukt.<br>ur.III-5 |          | Grundstruktur: 1,2,3,4-Tetrahydro-isouquinoline                         |            |              |
| 16797  | # 9                      |          | 1-(3,4-Dihydroxy-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isouquinoline-6,7-diol      | 287,3      | C16H17NO4    |

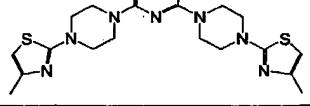
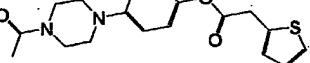
| Leitstruktur<br>ur.III-6 |      | R <sub>1</sub> -N<br>Cyclohexyl-N-R <sub>2</sub>                                  | Grundstruktur: Piperazine  |       |             |
|--------------------------|------|---|--|-------|-------------|
| 24445                    | # 10 |  | 2,4-Bis-[4-(4-methyl-thiazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidine      | 442,6 | C20H26N8S2  |
| 208031                   | # 11 |  | Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester | 344,4 | C18H20N2O3S |

Tabelle 4: Gruppe IV

Leitstrukturen L1 - L6: R ersetzbar durch Amin- bzw. Aryl-Rest oder H

| EMD    | No                | Struktur | chemische Bezeichnung   | Molgewicht | Bruttoformel |
|--------|-------------------|----------|---|------------|--------------|
|        | Leitstruktur IV-1 |          | Grundstruktur: N-Thiazol-2-yl-formamide   | -          | -            |
| 156140 | # 1               |          | 5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid thiadiazol-2-ylamide           | 396,4      | C18H12N4O3S2 |
| 139895 | # 2               |          | 5-[3-(3-Phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-isophthalic acid dimethylester               | 412,2      | C19H16N4O5S  |
| 139061 | # 3               |          | 4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester          | 362,4      | C17H23N4O2S  |
| 139695 | # 4               |          | 3-Phenyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)ureido]-propionic acid ethyl ester           | 396,5      | C20H20N4O3S  |
| 139815 | # 5               |          | Carbazole-9-carboxylic acid (e-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-amide                         | 370,4      | C21H14N4OS   |
|        | Leitstruktur IV-3 |          | Grundstruktur: N-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl-formamide   | -          | -            |
| 126117 | # 6               |          | 9,10,10-Trioxo-9,10-dihydro-10,6-thioxanthene-3-carboxylic acid [1,3,4]thiadiazol-2-ylamide | 371,4      | C16H9N3O4S2  |
|        | Leitstruktur IV-4 |          | Grundstruktur: N-(6-Oxo-6H-pyrimidin-1-yl)-formamide  | -          | -            |
| 133081 | # 7               |          | ?   | 385,5      | C24H23N3O2   |
|        | Leitstruktur IV-5 |          | Grundstruktur: n-Phenylbenzamide  |            |              |
| 98228  | # 8               |          | N-[3-(3-[(2-Carboxy-phenyl-1-enecarbonyl)-amino]-phenyl)-acryloyl]-phenyl-phthalimicacid    | 534,5      | C31H22N2O7   |

|        |                           |  |   |       |              |
|--------|---------------------------|--|---|-------|--------------|
| 118762 | # 9                       |  | Acetic acid 2,6-diacetoxy-4-(4-phenoxy-phenylcarbamoyl)-phenyl ester                                | 463,4 | C25H22NO8    |
| 18024  | # 10                      |  | 5-(4-Chloro-benzoylamino)-2,4-dihydroxy-isophthalic acid dimethyl ester                             | 379   | C17H14ClNO7  |
|        | Leitsstruktur<br>Nr. IV-6 |  | ?   |       |              |
| 208123 | # 11                      |  | 2-{4-[4-(2-Cyano-phenylcarbamoyl)-benzenesulfonyl]-benzoylamino}-3-cyano-benzol                     | 506,5 | C28H18N4O4S  |
| 208125 | # 12                      |  | 2-{4-[4-(2-Carboxy-4-hydroxy-phenylcarbamoyl)-benzenesulfonyl]-benzoylamino}-5-hydroxy-benzoic acid | 576,5 | C28H20N2O10S |

Tabelle 5: Gruppe V

| Name | Struktur | chemische Bezeichnung       | Molgewicht | Bruttoformel |
|------|----------|-----------------------------|------------|--------------|
| EGCG |          | (-)Epigallocatechin gallate | 454,4      | C22H18O11    |
| GCG  |          | (-)Gallocatechingallate     | 454,4      | C22H18O11    |
| EGC  |          | (-)Epigallocatechin         | 306,3      | C15H14O7     |
| GC   |          | (-)Gallocatechin            | 306,3      | C15H14O7     |

Tabelle 6: Gruppe VI (Benzothiazole)

| Name                     | Struktur | chemische Bezeichnung   | Molgewicht | Bruttoformel |
|--------------------------|----------|---|------------|--------------|
| Leitstruktur<br>ur. VI-1 |          | Grundstruktur: 2-Aminobenzothiazole   |            |              |
| 390632<br># 1            |          | N-(6-Amino-benzothiazol-2-yl)-acetamide   | 207,3      | C9H9N3OS     |
| 37821<br># 2             |          | (4-Benzothiazol-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)furan-2-ylmethanone   | 327,4      | C17H17N3O2S  |
| 46269<br># 3             |          | 2-Isopropylamino-6H-thiazolo[4,5-f]quinolin-7-one   | 259,3      | C16H13N3OS   |
| 124918<br># 4            |          | (1,3-Dimethyl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ylidene)methyl-3,6-dimethyl-2,3-dihydro-benzothiazol-2-yl)diazene | 351,5      | C19H21N5S    |

|        |     |  |                              |            |  |
|--------|-----|--|------------------------------|------------|--|
| 478931 | # 5 | <p>Leftstruktur<br/>für V-2</p>                        | Grundstruktur: Benzothiazole |            |  |
|        |     | <p>6-Methoxy-3,4,7-trimethyl-3H-benzothiazol-2-one</p> | 223,3                        | C11H13NO2S |  |

Die Figuren zeigen:

5

**Figur 1:** Einfluß von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one *in vitro* auf die Aggregation von mutantem Huntingtin und Amyloid  $\beta$ .

10 **Figur 2:** Untersuchung der Effekte von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one im Zellkulturmodell von Chorea Huntington.

**Figur 3:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp- $A\beta_{1-42}$  (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode).

15

**Figur 4:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp- $A\beta_{1-42}$  (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

20 **Figur 5:** Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp- $A\beta_{1-42}$  durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen: Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode))

**Figur 6:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

25

**Figur 7:** Inhibition der Amyloidfibrillenbildung von Huntingtin (Exon-1) (Elektronenmikroskopie)

30 **Figur 8:** Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 9:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 10:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

5      **Figur 11:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

10     **Figur 12:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

15     **Figur 13:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

20     **Figur 14:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

25     **Figur 15:** Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

30     **Figur 16:** Bindung an Amyloid-beta-Aggregate, die sich auf einer Cellulose-Azetat-Membran befinden.

35     **Figur 17:** Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronally differenzierte PC12-Zellen: Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode))

40     **Figur 18:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

45     **Figur 19:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

50     **Figur 20:** Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 21:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

5      **Figur 22:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 23:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

10     **Figur 24:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 25:** Inhibition der Aggregation von mutiertem Huntingtin (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

15     **Figur 26:** Inhibition der Aggregation von alpha-Synuclein (Darstellung der Amyloidfibrillen mittels Elektronenmikroskopie)

20     **Figur 27:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 28:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

25     **Figur 29:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 30:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

30     **Figur 31:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 32:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen  
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

5      **Figur 33:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen  
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 34:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen  
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

10     **Figur 35:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen  
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

**Figur 36:** Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen  
(Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode)

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

### Beispiel 1

#### 5 Material und Methoden

Für die *in vitro*-Untersuchungen wurde zunächst der aggregationshemmende Effekt der Verbindungen auf mutantes Huntingtin mit Hilfe des GST-Fusionsproteins GST-HDQ51 untersucht. Wie in den von Heiser *et al.* (2002) beschriebenen Versuchen 10 wurde das Protein für Aggregationsversuche eingesetzt, zu denen entweder nur Lösungsmittel oder auch die jeweilige Chemikalie dazugegeben wurde. Aliquots dieser Ansätze wurden mit Hilfe des Membranfiltertests und der Elektronenmikroskopie untersucht. Durch eine der beiden oder auch beide Methoden konnte ein aggregationshemmender Effekt der aufgeführten Verbindungen 15 nachgewiesen werden.

Analog dazu wurden die Verbindungen auch in Aggregationsassays mit dem Amyloid  $\beta$ -Peptid A $\beta$ <sub>1-42</sub>(E22Q), welches eine besonders rasch aggregierende Variante von Amyloid  $\beta$  ist, sowie mit nicht mutiertem (Wildtyp) A $\beta$ <sub>1-42</sub> untersucht. Dazu wurde das 20 Peptid in einer Konzentration von 15  $\mu$ M in einem Phosphat-Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von 7,4 für 42 h bei 37°C inkubiert und anschließend Aliquots ebenfalls mit Hilfe der Membranfiltermethode (Abbildung) oder der Elektronenmikroskopie (Abbildungen) untersucht. Diese Versuche zeigten, daß die 25 aufgeführten Verbindungen auch die Aggregation des Amyloid  $\beta$ -Peptids *in vitro* effektiv hemmen. Um zu prüfen, ob die Verbindungen in der Lage sind, die durch Amyloid-beta verursachte Toxizität zu reduzieren, wurden Messungen der Zellviabilität an neuronal differenzierten PC12-Zellen durchgeführt, zu denen Beta-Amyloid sowie die zu testenden Substanzen extrazellulär gegeben wurden. Nach 48 h wurde die Viabilität der Zellen (entspricht in etwa der Zahl vitaler Zellen) gemessen.

30

Die Verbindungen wurden anschließend in mehreren Zellkulturmodellen für Polyglutaminkrankheiten, u.a. Chorea Huntington, getestet. Dazu wurden COS1-Zellen transient mit dem bereits zuvor beschriebenen Plasmid pTL1-CAG51 (Sittler, A., Walter, S., Wedemeyer, N., Hasenbank, R., Scherzinger, E., Eickhoff, H., Bates,

G.P., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (1998) *Mol Cell* **2**, 427-36) transient transfiziert und 44 h in Gegenwart von Lösungsmittel oder der Chemikalien kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. Die beschriebenen 5 Verbindungen zeigten auch im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildungen), ohne jedoch bei den verwendeten Konzentrationen toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge im Zelllysat ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

10 Zusätzlich wurde in diesem Zellkulturmodell für Chorea Huntington überprüft, ob die untersuchten Substanzen eine Zellschädigung durch Einleitung apoptotischer Vorgänge hervorrufen kann. Dazu wurde die Aktivität von zwei Caspasen (Caspasen-3/-7) nach Zusatz eines fluorogenen Substrates fluorometrisch bestimmt. Die Messungen zeigten, dass die Verbindungen günstige Auswirkungen auf die 15 Aktivierung von Caspasen bewirkten (Abbildungen).

Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und in einem Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden. Um Substanzen zu isolieren, die 20 die Ataxin-3-Aggregation inhibieren, wurde ein Testsystem entwickelt, das auf der Aggregation von einem N-terminalen Ataxin-3-Deletionskonstrukt (aa 221-360) mit 71 Glutaminen in COS-1-Zellen beruht. Die Zellen wurden mit dem Ataxin-3- Expressionskonstrukt transient transfiziert und in 96-Loch-Platten unter Zugabe von 25 Substanz bei 37°C im Brutschrank inkubiert. Nach 40 h wurden die Zellen geerntet und lysiert. Die Lysate wurden in Gegenwart von 2% SDS denaturiert und mit der Filtrationsmethode analysiert.

Um die hemmende Wirkung der Substanzen auf die Aggregation von alpha-Synuclein zu detektieren, wurde die Bildung von Amyloid-Fibrillen mit Hilfe der 30 Elektronenmikroskopie verfolgt. Dazu wurde das Wildtyp-Protein oder eine Mutante (A53T) verwendet.

**Beispiel 2**Formel I-1

5 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine, 1-Ethyl-1H-perimidine, 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine und 2-p-Tolyl-1H-perimidine (siehe Figur 3).

10 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 1,2-Dimethyl-1H-perimidine, 4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile, 1H,3H-Perimidine-2-thione und 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine (siehe Figur 4).

15 Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> durch 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine in Säugerzellen (neuronally differenzierte PC12-Zellen): Nachweis über MTT-Test (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) (siehe Figur 5).

20 Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch (1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol (siehe Figur 6).

25 Inhibition der Amyloidfibrillenbildung von Huntingtin (Exon-1) (Elektronenmikroskopie) durch 2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1H-perimidine (siehe Figur 7).

**Beispiel 3**

30

Formel I-2:

Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one (siehe Figur 8).

Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one (siehe Figur 9).

5

**Beispiel 4**Formel I-3:

10 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester (siehe Figur 10).

15 **Beispiel 5**Formel I-4:

20 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 3H-Phenoxyazine, Phenoxyazin-3-one, 7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one, Beta-amino-Orcein, Alpha-amino-Orcein und Alpha-hydroxy-Orcein (siehe Figur 11).

25 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one (siehe Figur 12).

30 Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one (siehe Figur 13).

Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Alpha-amino-Orcein (siehe Figur 14).

Inhibition der Aggregation von Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Beta-hydroxy-Orcein (siehe Figur 15).

5 Die folgenden – farbigen - Substanzen binden direkt an Amyloid-beta-Fibrillen (s. Figur 16: Amyloid-beta Aggregate, die sich auf einer Cellulose-Azetat-Membran befinden):

Alpha-amino-Orcein, Alpha-hydroxy-Orcein, Alpha-amino-Orceimine, Beta-hydroxy-Orcein, Beta-amino-Orcein, Beta-amino-Orceimine, Gamma-amino-Orcein, Gamma-

10 hydroxy-Orcein, Gamma-amino-Orceimine, Phenoxazin, Phenoxazon (siehe Figur 16).

Inhibition der Toxizität von extrazellulärem Wildtyp-A $\beta$ <sub>1-42</sub> durch die Substanzen in Säugerzellen (neuronal differenzierte PC12-Zellen: Nachweis über MTT-Test 15 (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Alpha-amino-Orcein (siehe Figur 17).

### Beispiel 6

20 In diesem Beispiel werden die Verbindung 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (im Figur 1 auch als # 6 bezeichnet) und ihre Effekte auf die Aggregation des Huntingtin-Proteins und des Amyloid  $\beta$ -Peptids *in vitro* sowie ihre Effekte im Zellkulturmodell für Chorea Huntington angeführt.

25 Für die *in vitro*-Untersuchungen wurde zunächst der aggregationshemmende Effekt von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one auf mutantes Huntingtin mit Hilfe des GST-Fusionsprotein GST-HDQ51 untersucht. Wie in den von Heiser *et al.* (2002) beschriebenen Versuchen wurde das Protein für 30 Aggregationsversuche eingesetzt, zu denen entweder nur Solvent oder auch 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one dazugegeben wurde. Aliquots dieser Ansätze wurden mit Hilfe des Membranfiltertests (Abbildung 1B) und der Elektronenmikroskopie (Abbildung 1E und 1F) untersucht. Durch beide Methoden konnte ein aggregationshemmender Effekt

von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one nachgewiesen werden.

Analog dazu wurde die Verbindung auch in Aggregationsassays mit dem Amyloid  $\beta$ -Peptid A $\beta$ 1-42[E22Q], welches eine besonders rasch aggregierende Variante des Amyloid  $\beta$ -Peptids ist, untersucht. Dazu wurde das Peptid in einer Konzentration von 15  $\mu$ M in einem Phosphat-Puffer mit einem physiologischen pH-Wert von 7,4 für 42 h bei 37°C inkubiert und anschließend Aliquots ebenfalls mit Hilfe der Membranfiltermethode (Abbildung 1A) oder der Elektronenmikroskopie (Abbildungen 1C und 1D) untersucht. Diese Versuche zeigten, daß 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one auch die Aggregation des Amyloid  $\beta$ -Peptids *in vitro* effektiv hemmt.

7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one wurde anschließend in einem Zellkulturmodell für Chorea Huntington getestet. Dazu wurden COS1-Zellen transient mit dem bereits früher beschriebenen Plasmid pTL1-CAG51 (Sittler, A., Walter, S., Wedemeyer, N., Hasenbank, R., Scherzinger, E., Eickhoff, H., Bates, G.P., Lehrach, H. and Wanker, E.E. (1998) *Mol Cell* **2**, 427-36) transient transfiziert und 40-44 h in Gegenwart von Lösungsmittel oder 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one zeigte auch im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildung 2A), ohne jedoch toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

Zusätzlich wurde in diesem Zellkulturmodell für Chorea Huntington überprüft, ob die 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one eine Zellschädigung durch Einleitung apoptotischer Vorgänge hervorrufen kann. Dazu wurde die Aktivität von zwei Caspasen (Caspasen 3 und 7) nach Zusatz eines fluorogenen Substrates fluorometrisch bestimmt. Die Messungen zeigten, daß durch die Kultivierung in Gegenwart von 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one nicht zellschädigend, sondern im Gegensatz dazu sogar

ausgesprochen günstige Auswirkungen auf die Zellen besaß, da deren Caspase-Aktivität herabgesetzt wurde (Abbildung 2C).

Diese Beobachtung ergänzt die Beobachtung, daß unter der Einwirkung 7-Amino-8-

5 (2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxyazin-3-one der  
Gesamtproteingehalt um annähernd 20 % erhöht wurde, was sich im Sinne eines  
vermehrten Zellwachstums deuten läßt.

Die hier exemplarisch für 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-

10 phenoxyazin-3-one vorgestellten Untersuchungen wurden entsprechend auch für die  
anderen Verbindungen durchgeführt. Für einige Verbindungen konnte ein positiver  
Effekt in einem weiteren Zellkulturmodell für Chorea Huntington und in einem  
Zellkulturmodell für die Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden.

15 Die hier exemplarisch für 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-  
phenoxyazin-3-one vorgestellten Untersuchungen wurden entsprechend auch für die  
anderen Verbindungen durchgeführt (siehe oben- und untenstehende weitere  
Beispiele). Für einige Verbindungen konnte ein positiver Effekt in einem weiteren  
Zellkulturmodell für Chorea Huntington und einem Zellkulturmodell für die  
20 Spinozerebelläre Ataxie (Typ 3) festgestellt werden.

### **Beispiel 7**

25 Formel I-5:

Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher  
Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Dihydroxyanthrachinon (Danthron)  
(siehe Figur 18).

30

### **Beispiel 8**

Formel I-9:

Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Chrysarobin (siehe Figur 19).

5

### Beispiel 9

#### Formel II-2:

10 Die Verbindungen wurden zusätzlich in einer stabil transfizierten PC12 Zell-Linie getestet. Diese Zelllinie wurde mit einem Ecdysone-induzierbarem Plasmid transfiziert, welches N-terminal mit GFP markiertes Huntingtin-Exon1 mit 103 Glutaminen (Htt103Q-EGFP) codiert. Die Htt103Q-EGFP Expression wurde mit Muristerone induziert und die Zellen anschließend für 44 h in Gegenwart von  
15 Lösungsmittel oder der Chemikalien kultiviert. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe des Membranfiltertests wie von Heiser *et al.* (2002) beschrieben. Ausserdem erfolgte die Bestimmung der Aggregatmenge mit Hilfe von Fluoreszenzmessung (Daten nicht gezeigt). Die beschriebenen Verbindungen zeigten im Zellkulturmodell einen aggregationshemmenden Einfluß (Abbildungen),  
20 ohne jedoch bei den verwendeten Konzentrationen toxisch zu wirken. Letzteres ließ sich aus der Gesamtproteinmenge im Zelllysat ableiten (Abbildung 2B), welche mit Hilfe von Zellextrakten bestimmt wurde.

25 Inhibition der Aggregation von Huntingtin (Exon-1) in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 27), 2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 28), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide (siehe Figur 29), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide (siehe Figur 30), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide (siehe Figur 31), N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide (siehe Figur 32), 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 33), 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-

piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 34), 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 35) und 2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile (siehe Figur 36).

5

**Beispiel 10**Formel III-6:

10

Inhibition der Aggregation von Ataxin-3 in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester (siehe Figur 20).

15 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester (siehe Figur 21).

20 **Beispiel 11**Formel IV-1:

25 Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide (siehe Figur 22).

**Beispiel 12**

30

Formel IV-2

Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester (siehe Figur 23).

5

Inhibition der Aggregation von Huntingtin in Säugerzellen (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch 4-Methyl-2-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-pentanoic acid ethyl ester (siehe Figur 24).

10

### Beispiel 13

#### Formel V-1 bis V-4:

15 Inhibition der Aggregation von mutiertem Huntingtin (Quantifizierung SDS-unlöslicher Aggregate mittels Membranfiltermethode) durch EGCG (Epigallocatechingallat), GCG (Gallocatechingallat), GC (Gallocatechin) und EGC (Epigallocatechin) (siehe Figur 25).

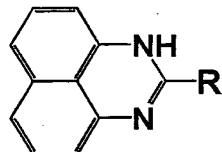
20 Inhibition der Aggregation von alpha-Synuclein (Darstellung der Amyloidfibrillen mittels Elektronenmikroskopie) durch EGCG (Epigallocatechingallat), GCG (Gallocatechingallat), GC (Gallocatechin) und EGC (Epigallocatechin) (siehe Figur 26).

25

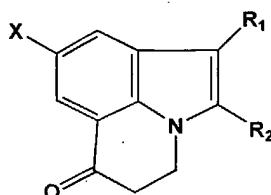
## Ansprüche

1. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung enthaltend einen oder  
 5 mehrere Wirkstoffe, wobei der eine oder die mehreren Wirkstoffe ausgewählt  
 ist/sind aus einer Gruppe bestehend aus:

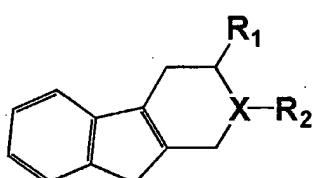
(a) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel I-1 bis I-9



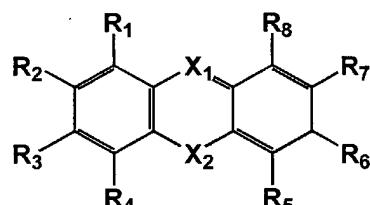
Formel I-1



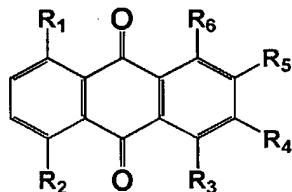
Formel I-2



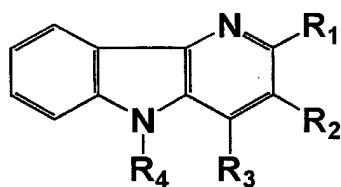
Formel I-3



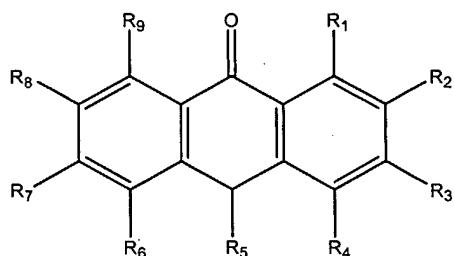
Formel I-4



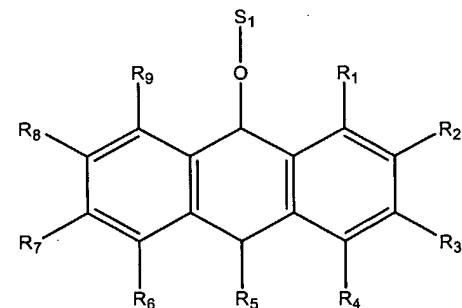
Formel I-5



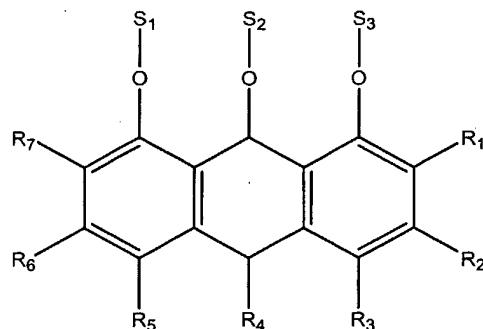
Formel I-6



Formel I-7



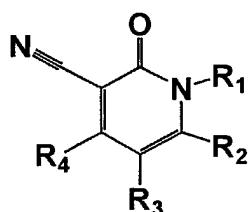
Formel I-8



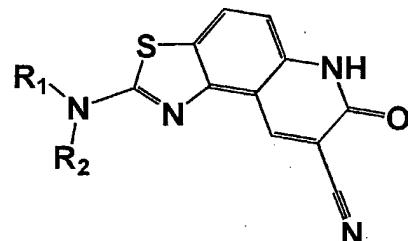
Formel I-9

5 wobei X in Formel I-2 und I-3 H, OH, NH<sub>2</sub> oder ein Halogenatom ist und X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in Formel I-4 beliebige Heteroatome sind;

(b) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel II-1 oder II-2

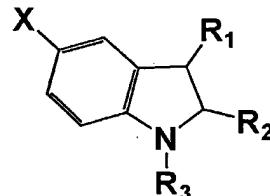


Formel II-1

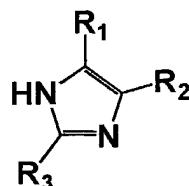


Formel II-2

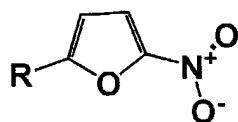
10 (c) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel III-1 bis III-6



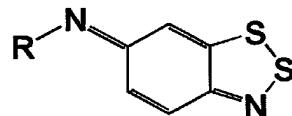
Formel III-1



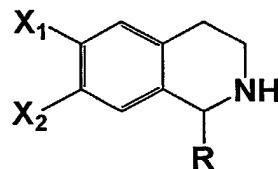
Formel III-2



Formel III-3



Formel III-4



Formel III-5

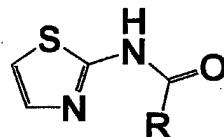


Formel III-6

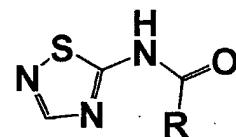
15

wobei X in Formel III-1 und X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in der Formel III-5 H, OH, NH<sub>2</sub> oder ein Halogenatom sind;

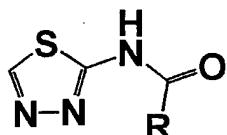
(d) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel IV-1 bis IV-6



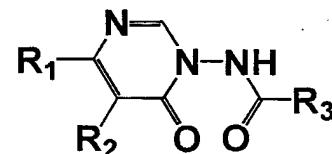
Formel IV-1



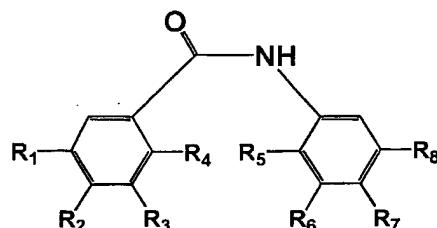
Formel IV-2



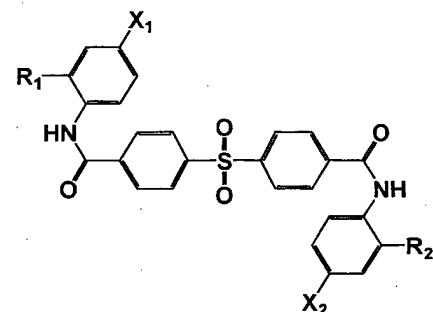
Formel IV-3



Formel IV-4



Formel IV-5

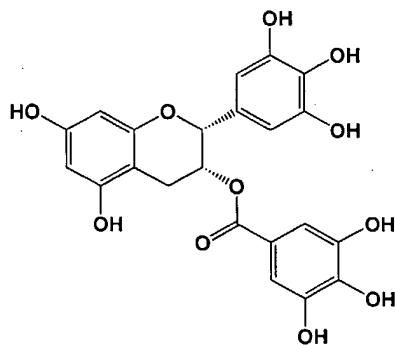


Formel IV-6

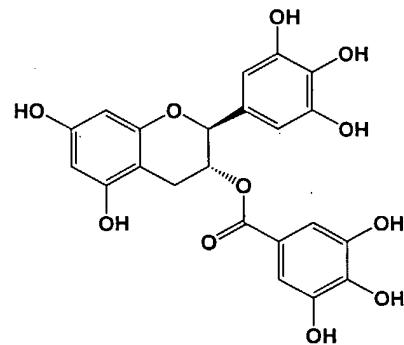
10

X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> in Formel IV-6 ausgewählt sind aus H, F, I, Br oder Cl, OH oder OA, SH oder SA, NH<sub>2</sub>, NHA<sub>1</sub> oder NA<sub>1</sub>A<sub>2</sub> oder A und wobei A bzw. A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> eine verzweigte, unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Heteroalkylgruppe mit bis zu 7 C-Atomen ist/sind;

(e) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel V-1 bis V-4

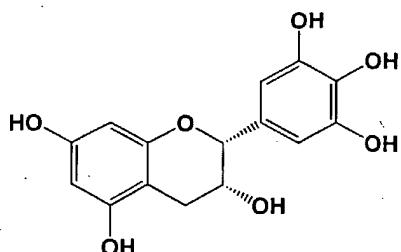


Formel V-1

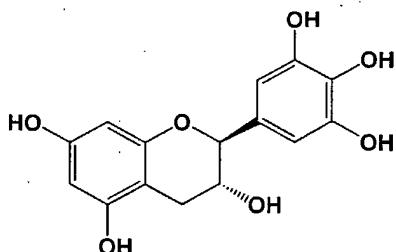


Formel V-2

15

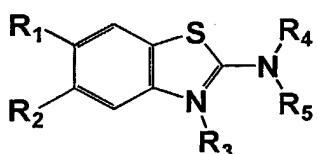


Formel V-3

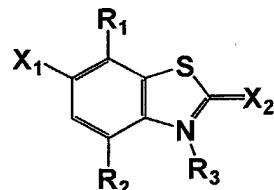


Formel V-4

(f) Wirkstoffen mit einer Struktur der Formel VI-1 oder VI-2



Formel VI-1



Formel VI-2

wobei R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub> und S<sub>1</sub> bis S<sub>3</sub> ausgewählt sind aus

- (i) H, OH, NH<sub>2</sub> oder einem Halogenatom;
- (ii) einfach oder mehrfach verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Heteroalkylresten mit ein oder zwei Ringen und bis zu 10 C-Atomen;
- (iii) cyclischen Alkyl- oder Heteroalkylresten mit 1 oder 2 Ringen oder Aryl- oder Heteroarylresten mit jeweils bis zu 10 C-Atomen.

10

2. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Halogenatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus I, Cl, Br oder F.

15

3. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste jeweils 1, 2, 3 oder 4 Heteroatome enthalten.

20

4. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Heteroatome ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus N, O, oder S.

25

5. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl- oder Heteroarylreste

jeweils 1, 2, 3 oder 4 Substituenten enthalten.

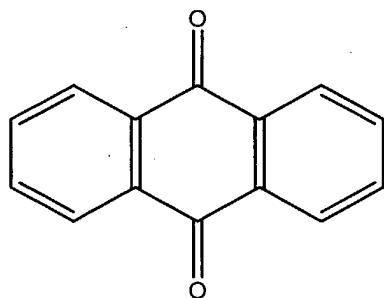
6. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 5, wobei die Substituenten ausgewählt sind aus einer Gruppe bestehend aus Cl, F, Br oder I.

5

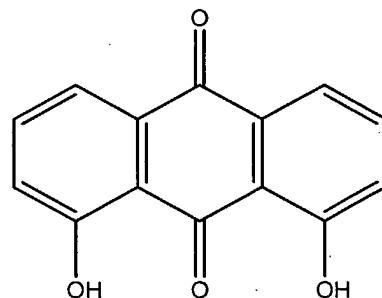
7. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> und/oder R<sub>8</sub> und R<sub>9</sub> über weitere Atome verbrückt sind.

10

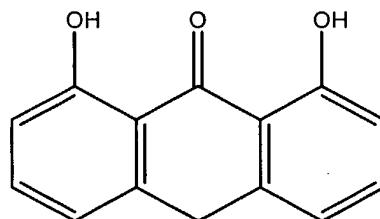
8. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-5 oder I-7 ausgewählt ist aus:



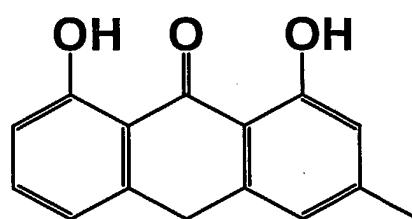
15 Anthrachinon



1,8-Dihydroxy-anthrachinon (Danthon)



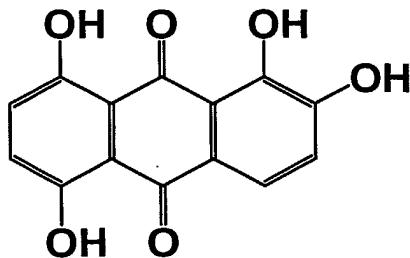
1,8-Dihydroxy-10H-antracen-9-on



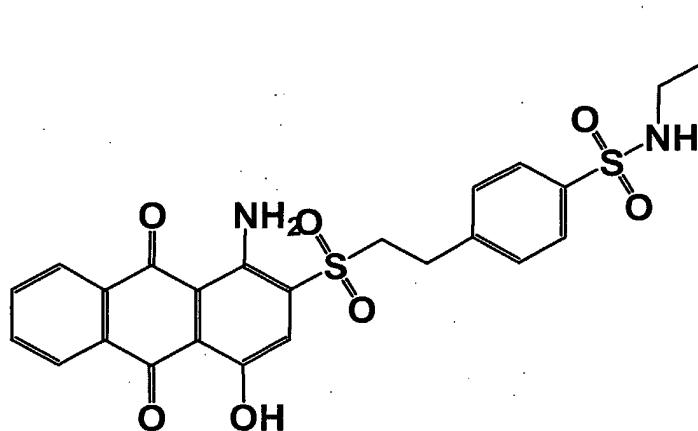
20 9-on

(Dithranol/ Anthralin)

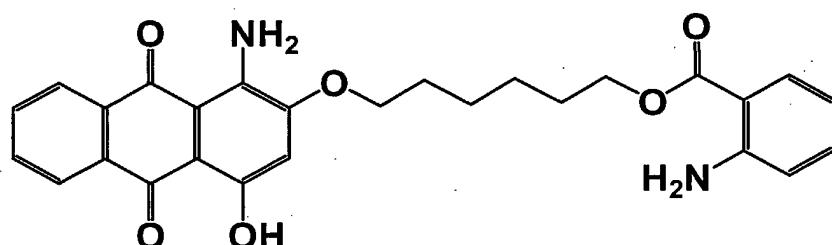
(Chrysarobin)



## 1,2,5,8-Tetrahydroxy-anthrachinon



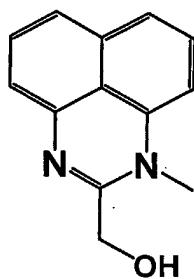
4-[2-(1-Amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracen-2-sulfonyl)-ethyl]-  
N-propyl-benzensulfonamid



5

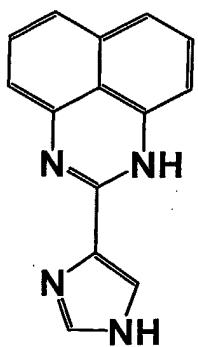
2-Amino-benzosäure-6-(1-amino-4-hydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-  
anthracen-2-yloxy)-hexyl-ester

9. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der  
10 Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-1  
ausgewählt ist aus:

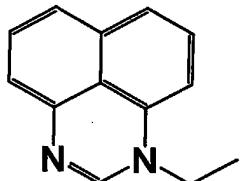


15

(1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol



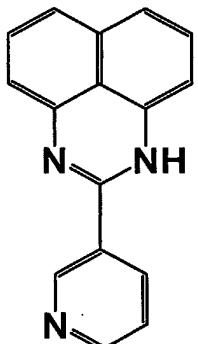
2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine



5 1-Ethyl-1H-perimidine

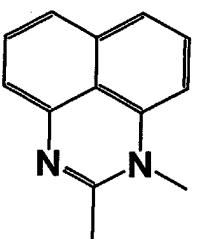
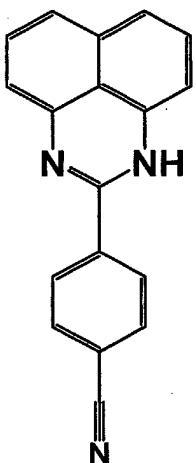
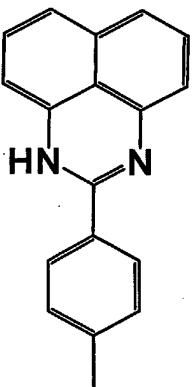


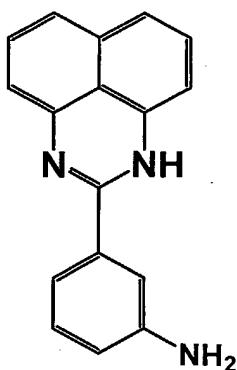
1H,3H-Perimidine-2-thione



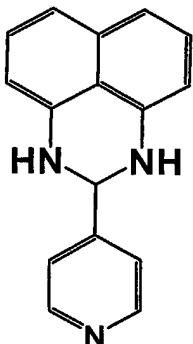
10

2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine

1,2-Dimethyl-1*H*-perimidine5 4-(1*H*-Perimidin-2-yl)-benzonitrile2-*p*-Tolyl-1*H*-perimidine

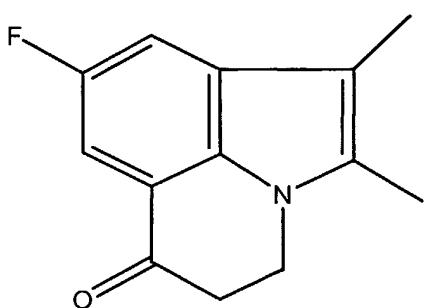


3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine



5 2-Pyridin-4-yl-2,3-dihydro-1H-perimidine

10. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-2



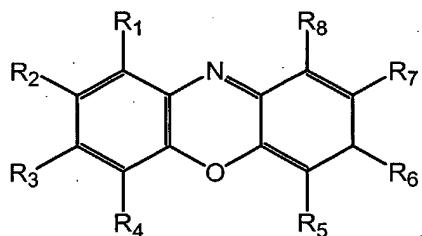
8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

15

ist.

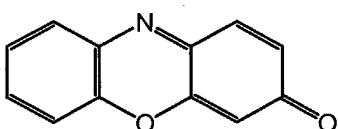
11. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel I-4 die folgende Formel hat:

5



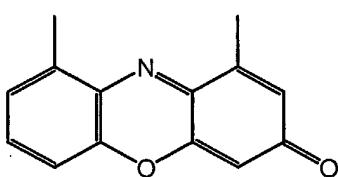
10

12. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus



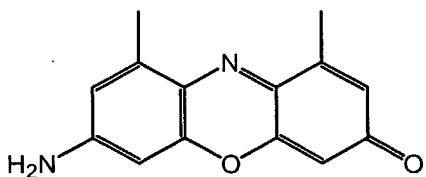
15

Phenoxazin-3-one

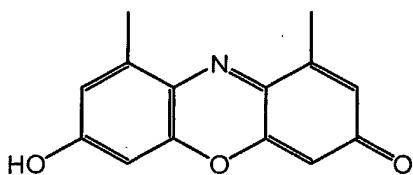


20

1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

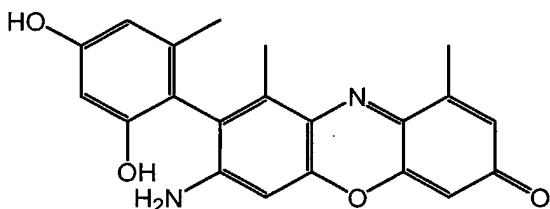
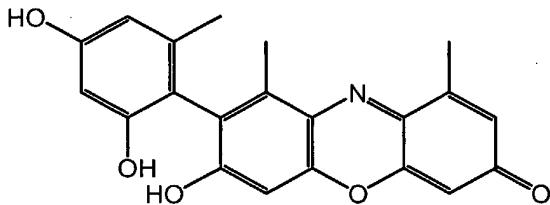
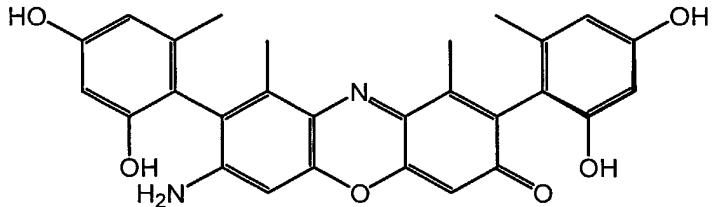


7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

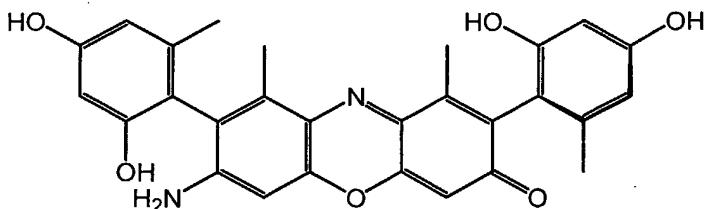


7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxazin-3-one

5

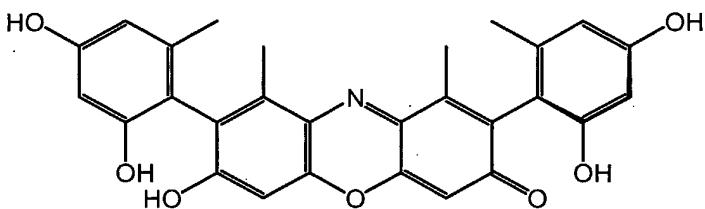
10 7-Amino-8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one  
(Alpha-amino-Orcein)15 8-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one  
(Alpha-hydroxy-Orcein)

20 7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Beta-amino-Orcein)



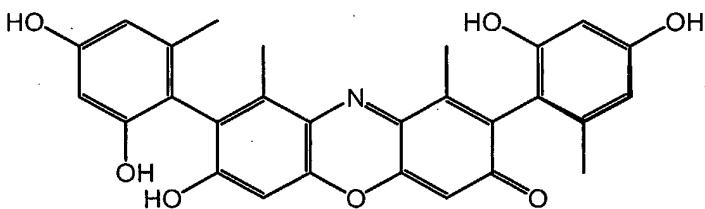
7-Amino-2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Gamma-amino-Orcein)

5



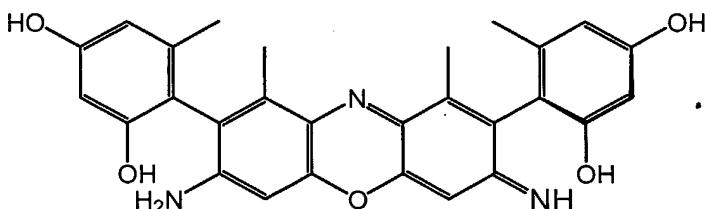
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Beta-hydroxy-Orcein)

10



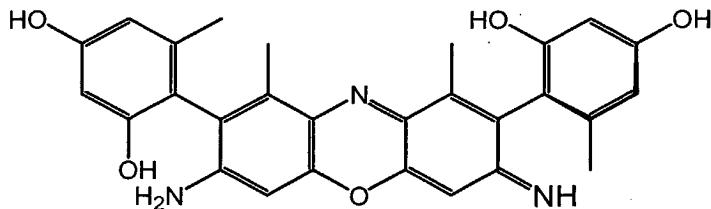
2,8-bis-(2,4-dihydroxy-6-methyl-phenyl)-7-hydroxy-1,9-dimethyl-phenoxazin-3-one (Gamma-hydroxy-Orcein)

15



Beta-amino-Orceimine

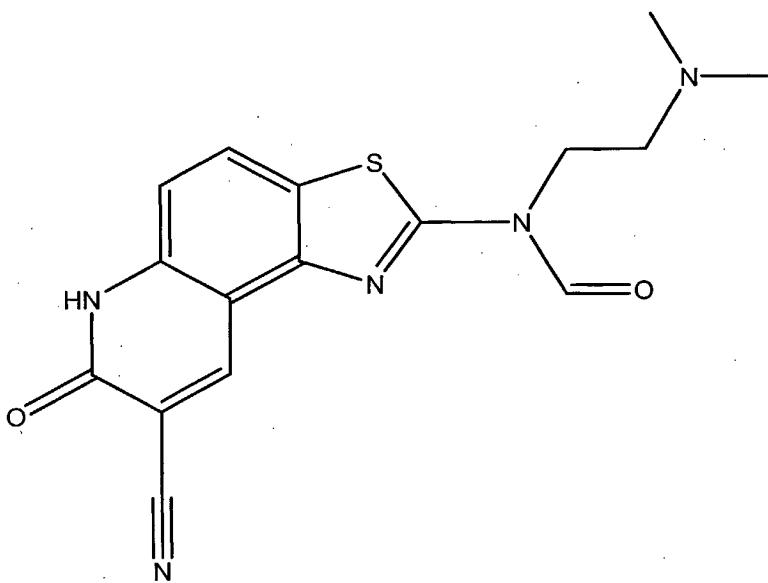
20



Gamma-amino-Orceimine

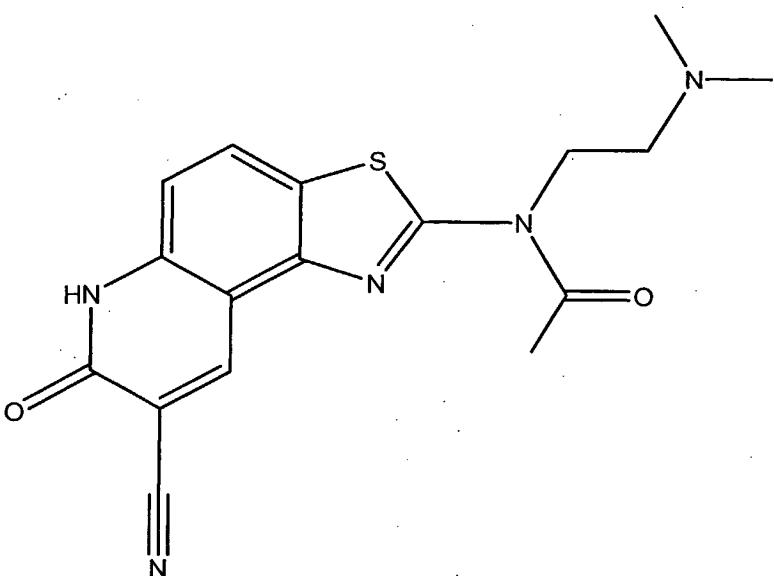
5

13. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei der Wirkstoff mit einer Struktur der Formel II-2 ausgewählt ist aus:

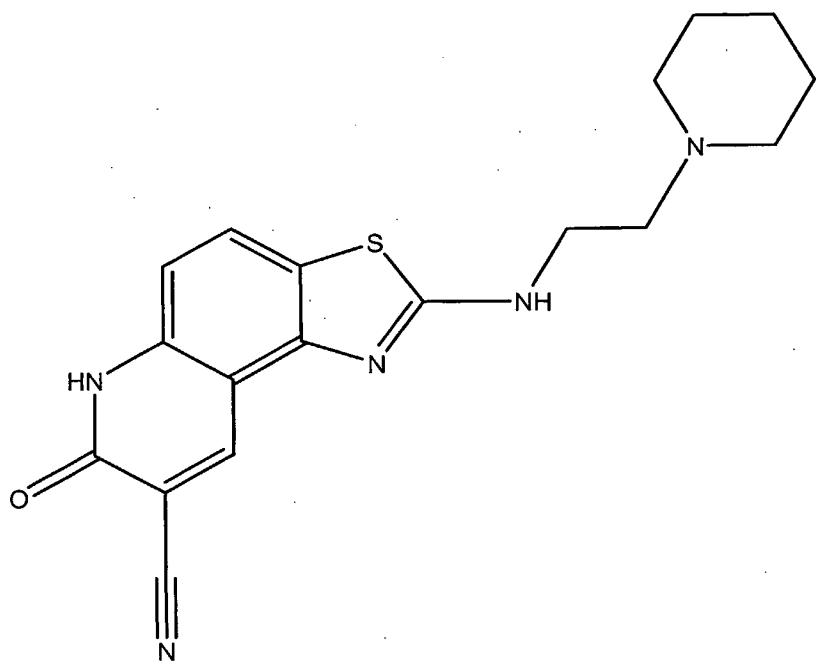


N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylaminoethyl)-formamide

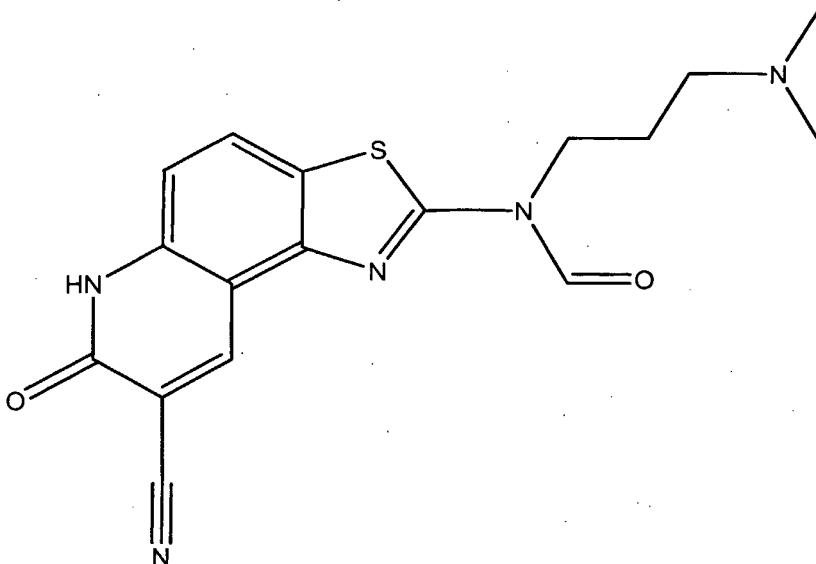
10



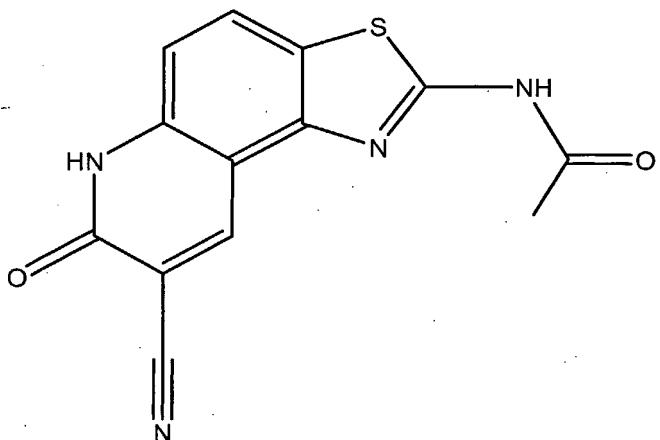
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(2-dimethylaminoethyl)-acetamide



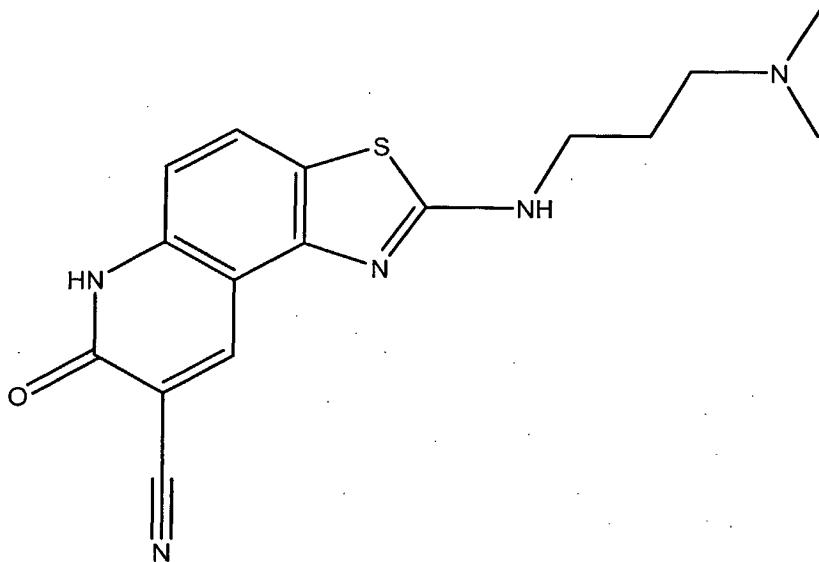
7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinoline-8-carbonitrile



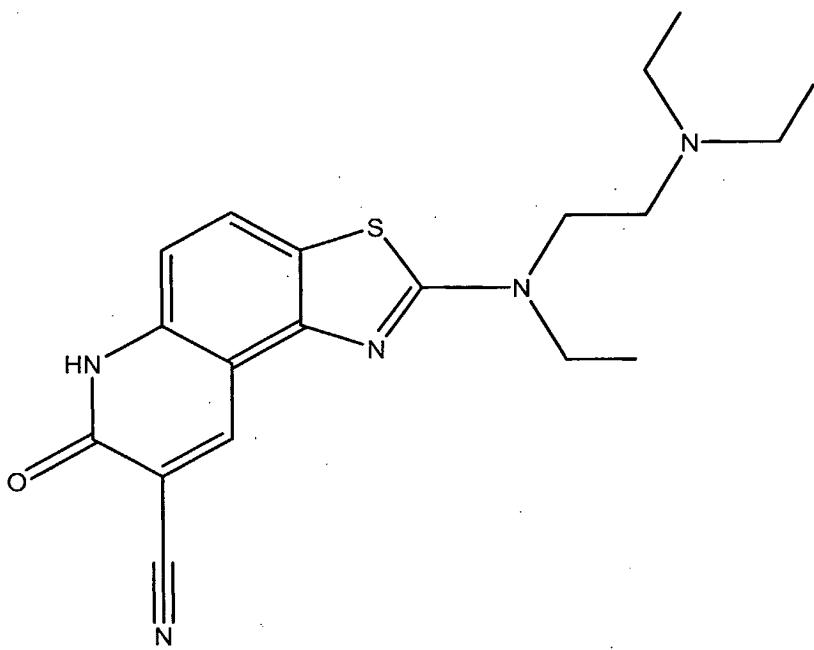
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-*N*-(3-dimethylamino-propyl)-formamide



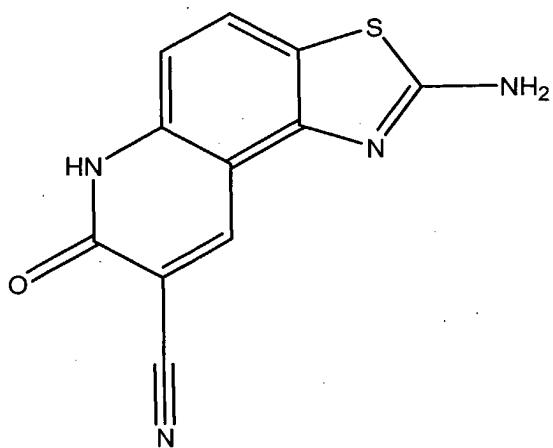
*N*-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-*f*]quinolin-2-yl)-acetamide



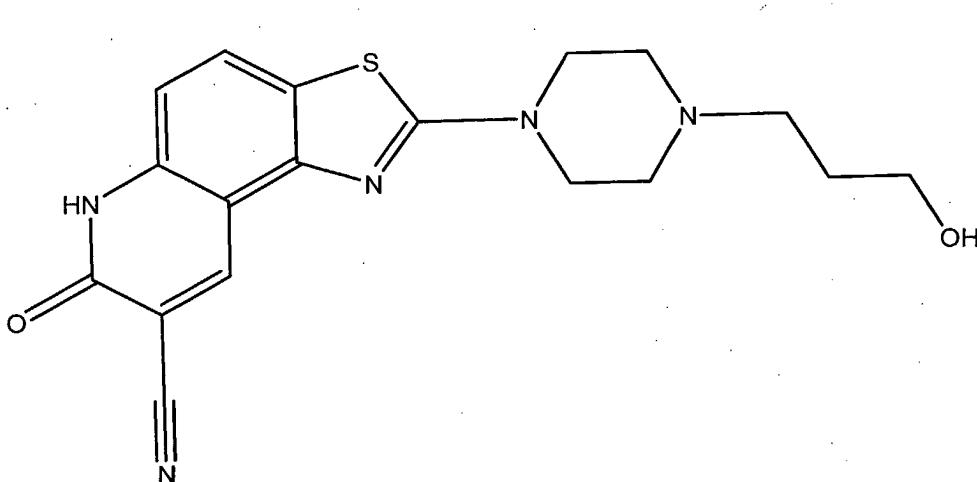
2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



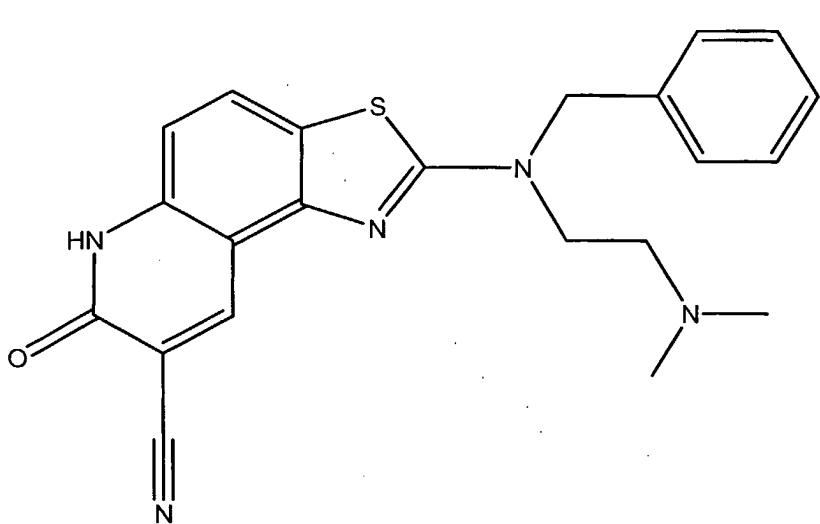
2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile



2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

5      14. Diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei der Wirkstoff oder mindestens einer der Wirkstoffe markiert, vorzugsweise radioaktiv markiert ist.

10     15. Verwendung eines oder mehrerer Wirkstoffe wie in einem der Ansprüche 1 bis 14 beschrieben, zur Herstellung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten.

15     16. Arzneimittel oder diagnostische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 oder Verwendung nach Anspruch 15, wobei das Arzneimittel oder die diagnostische Zusammensetzung darüber hinaus einen oder mehrere pharmazeutisch verträgliche Trägerstoffe, Verdünnungsmittel oder Exzipienten umfasst.

20     17. Verfahren zur Behandlung oder Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen oder Amyloid-Krankheiten umfassend die Verabreichung eines Arzneimittels oder einer diagnostischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 an ein Subjekt.

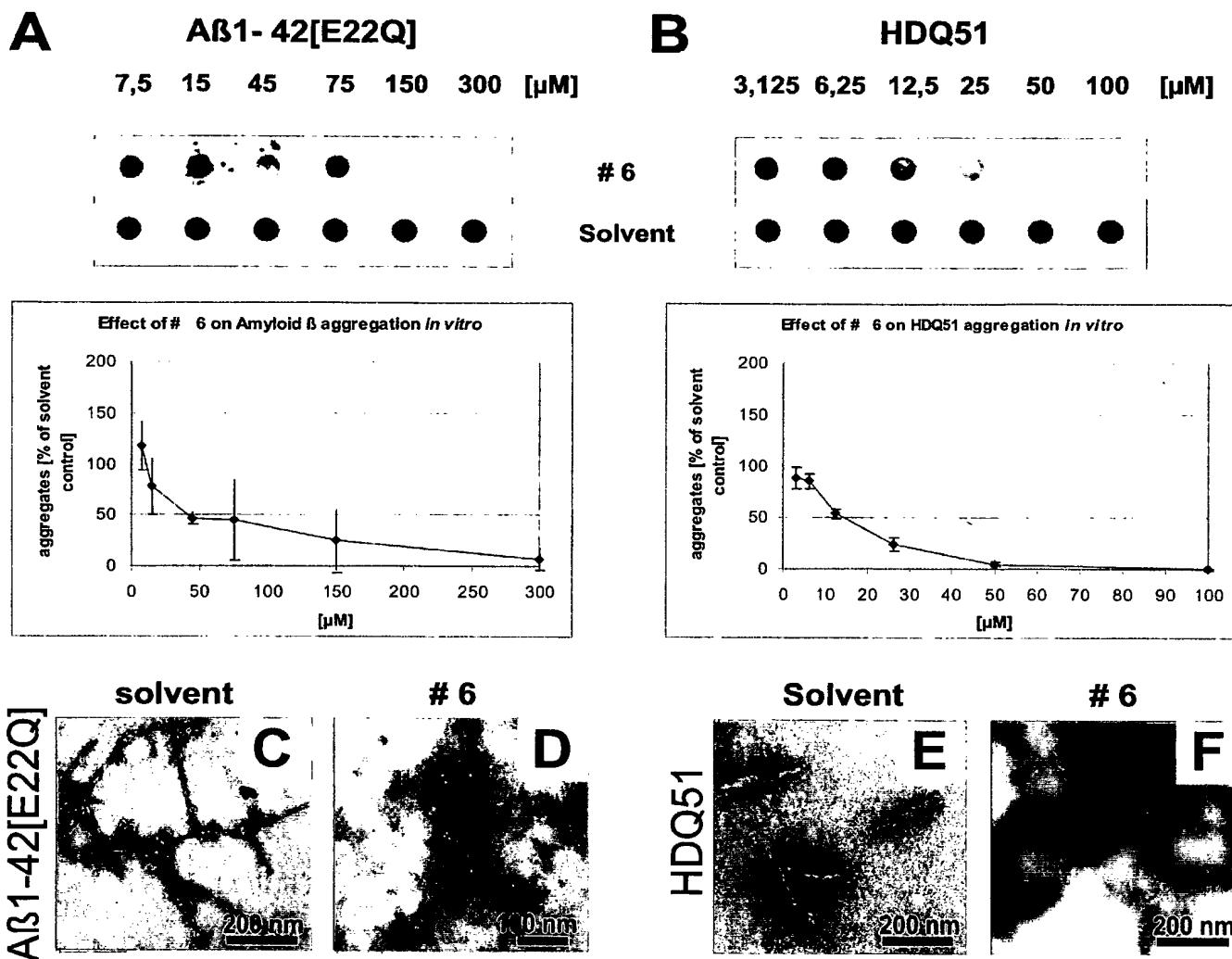
25     18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei das Subjekt ein Mensch ist.

30     19. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die neurodegenerative Erkrankung ausgewählt ist aus einer Gruppe bestehend aus Alzheimer'scher Krankheit, dem Parkinson-Syndrom und Polyglutamin-Krankheiten.

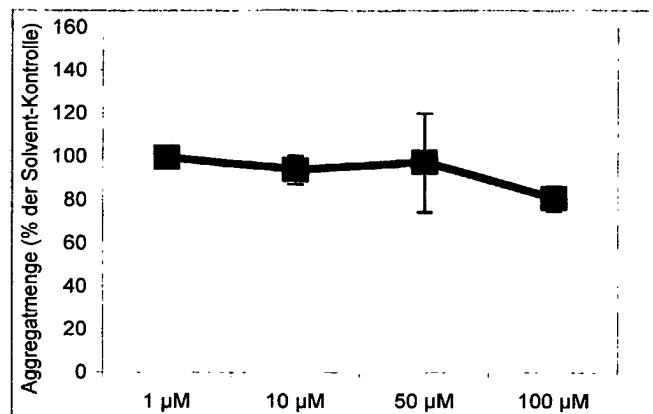
35     20. Verwendung oder Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Parkinson-Syndrom die idiopathische Parkinsonkrankheit sowie nicht-typische, mit Proteinaggregation vergesellschaftete Parkinson-Syndrome umfasst; und Polyglutamin-Krankheiten Chorea Huntington, die Spinozerebellären Ataxien

Typ 1, 2, 3, 6, 7 und 17, die Dentato-rubro-pallido-luysische Atrophie sowie die Spinobulbäre Muskelatrophie (Kennedy-Syndrom) umfassen.

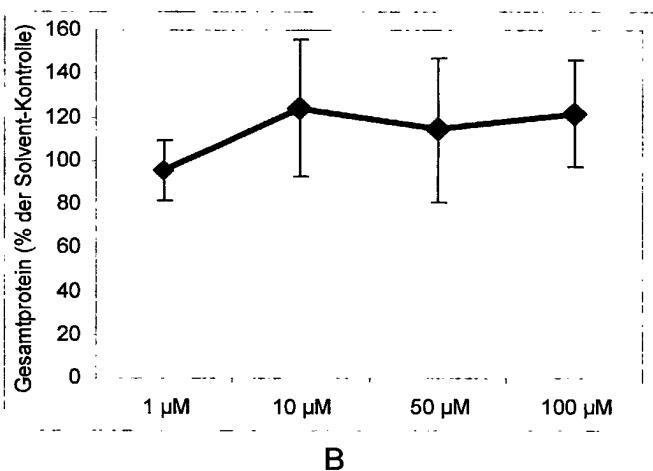
21. Verwendung oder Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 18, wobei die  
5 Amyloid-Krankheit ausgewählt ist aus: Hereditäre und nicht-hereditäre  
Prionenkrankheiten (Kuru, Familiäre fatale Insomnie, Gerstmann-Sträussler-  
Scheinker-Syndrom, Creutzfeld-Jakob-Krankheit, neue Variante der  
Creutzfeld-Jakob-Krankheit), Lewy-Körperchen-Demenz, primäre systemische  
10 Amyloidose, sekundäre systemische Amyloidose mit Ablagerung von Serum  
Amyloid A, Senile systemische Amyloidose, Familiäre Amyloid-  
Polyneuropathie Typ I und III, Familiäre non-neuropathische Amyloidose,  
Familiäre Britische Demenz, Hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie,  
Hämodialyse-assoziierte Amyloidose, Familiäre Amyloidose vom Finnischen  
15 Typ, Diabetes mellitus Typ II, Hereditäre renale Amyloidose, Injektions-  
Amyloidose mit Ablagerung von Insulin, Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit  
Ablagerung von Calcitonin, Atriala Amyloidose mit Ablagerung von ANF,  
Inklusionskörperchen-Myositis.



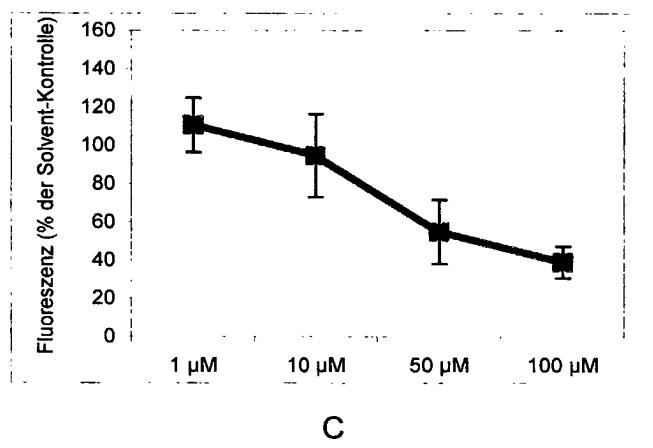
Figur 1



A

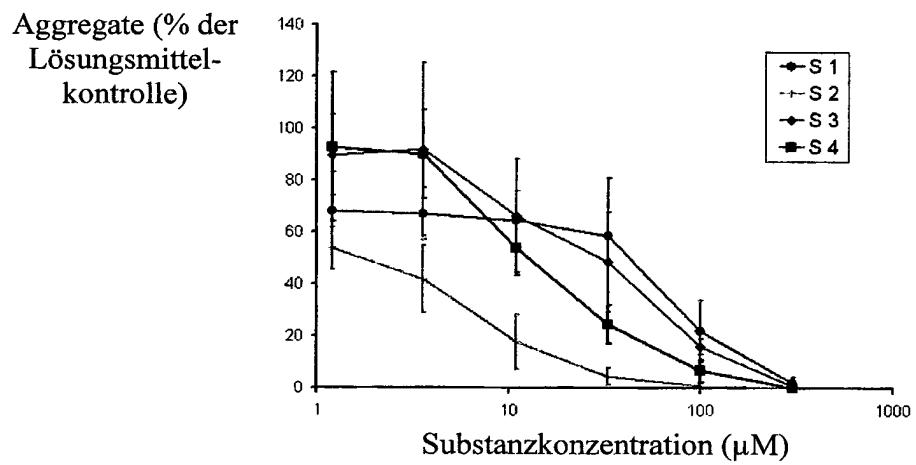


B



C

Figur 2



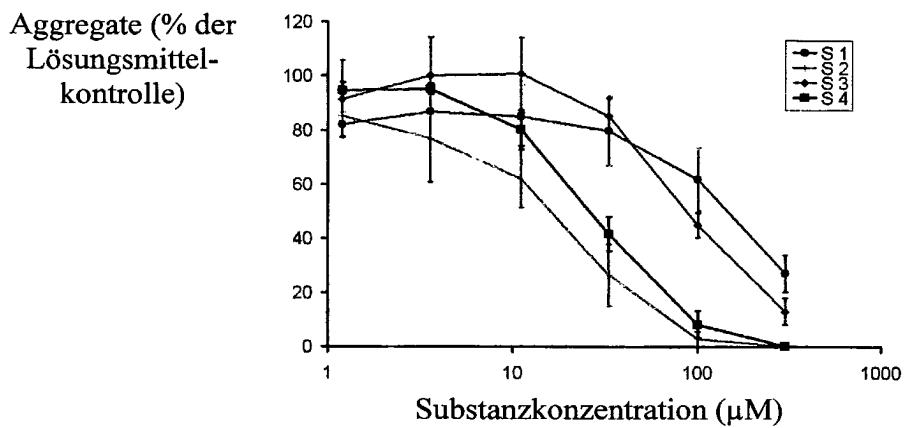
S1 = 2-(1H-Imidazol-4-yl)-1H-perimidine

S2 = 1-Ethyl-1H-perimidine

S3 = 2-Pyridin-3-yl-1H-perimidine

S4 = 2-p-Tolyl-1H-perimidine

Figur 3



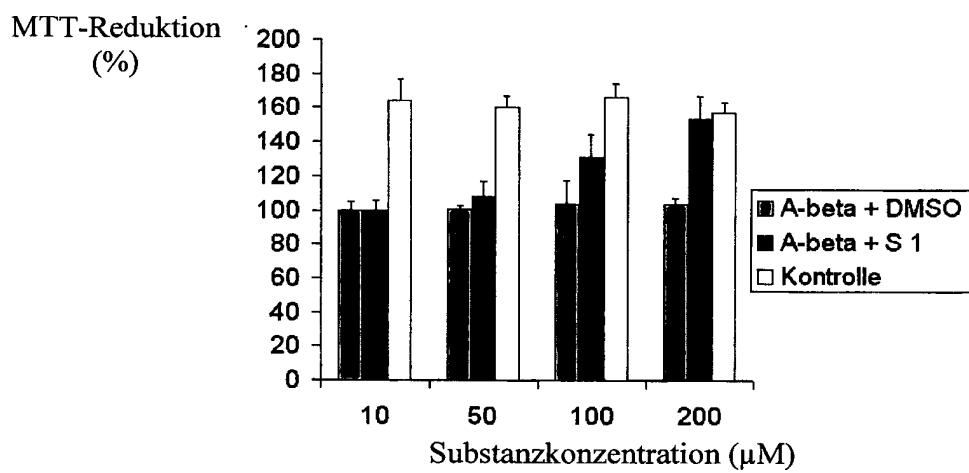
S1 = 1,2-Dimethyl-1H-perimidine

S2 = 4-(1H-Perimidin-2-yl)-benzonitrile

S3 = 1H,3H-Perimidine-2-thione

S4 = 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine

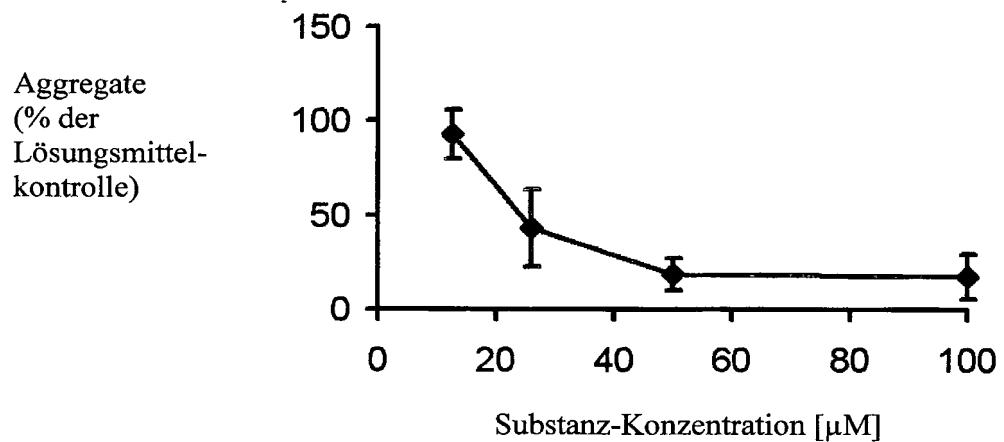
Figur 4



Beispiel:

Substanz: 3-(1H-Perimidin-2-yl)-phenylamine

Figur 5



Substanz: (1-Methyl-1H-perimidin-2-yl)-methanol

Figur 6

7/36

Lösungsmittel  
(DMSO)



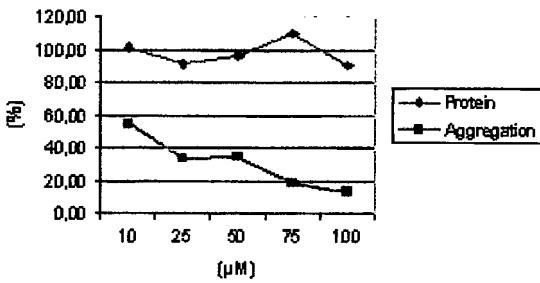
Substanz



Substanz: 2-Pyridin-4-yl-2,3, dihydro-1H-perimidine

Figur 7

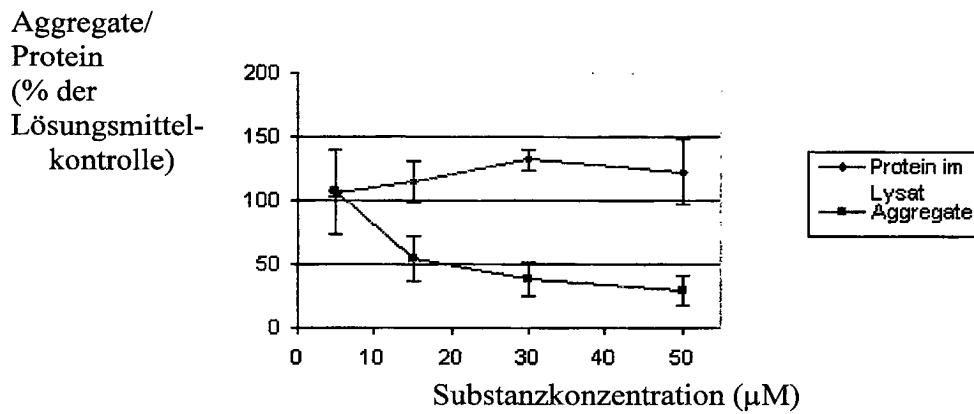
Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmittel-  
kontrolle)



#### Substanzkonzentration

Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
Substanz: 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

Figur 8



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

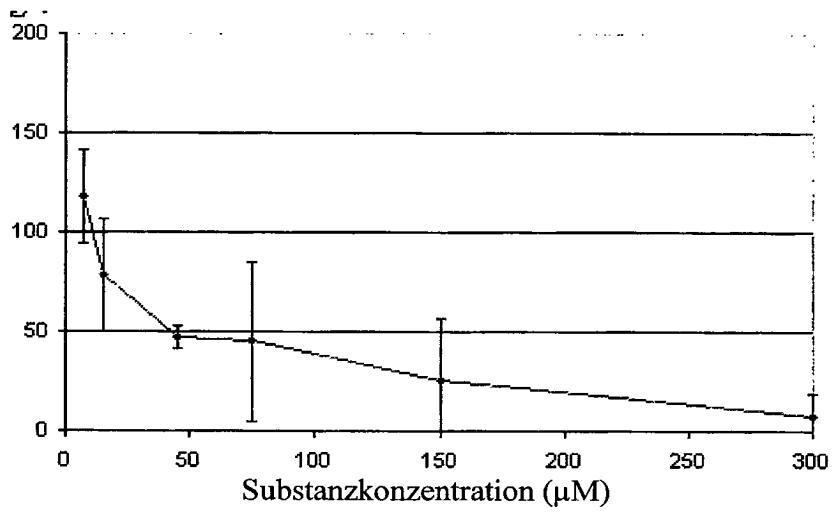
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: 8-Fluoro-1,2-dimethyl-4,5-dihydro-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-6-one

Figur 9

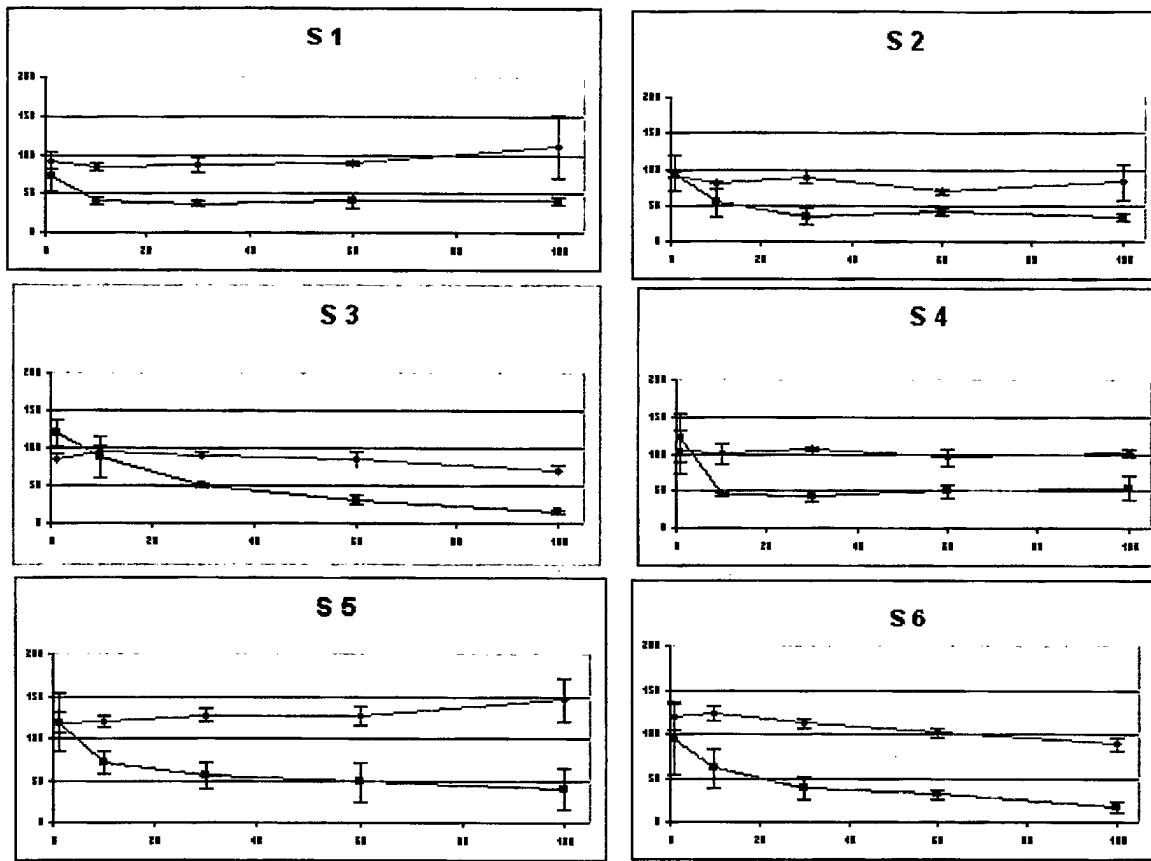
10/36

Aggregate (% der Lösungsmittelkontrolle)



Beispiel: 2-Furan-2-yl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-indenol[2,3-c]pyridine-3-carboxylic acid methyl ester

Figur 10



Ordinate: Aggregate/ Protein (% der Lösungsmittelkontrolle)

Abszisse: Substanzkonzentration ( $\mu\text{M}$ )

Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanzen:

S1 = 3H-Phenoxyazine

S2 = Phenoxyazin-3-one

S3 = 7-Amino-1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one

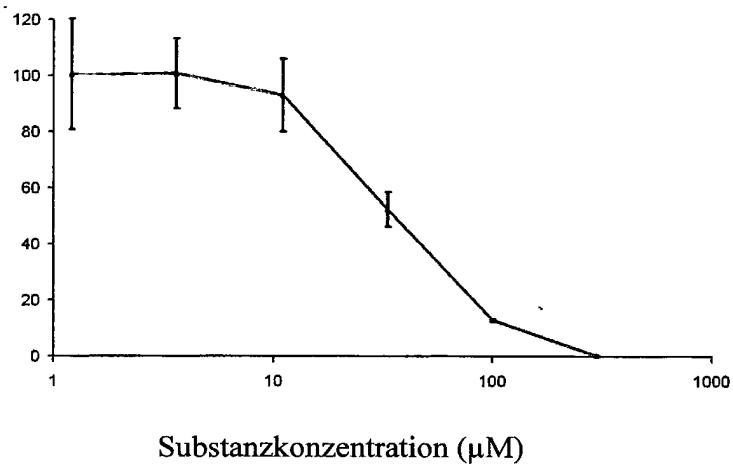
S4 = Beta-amino-Orcein

S5 = Alpha-amino-Orcein

S6 = Alpha-hydroxy-Orcein

Figur 11

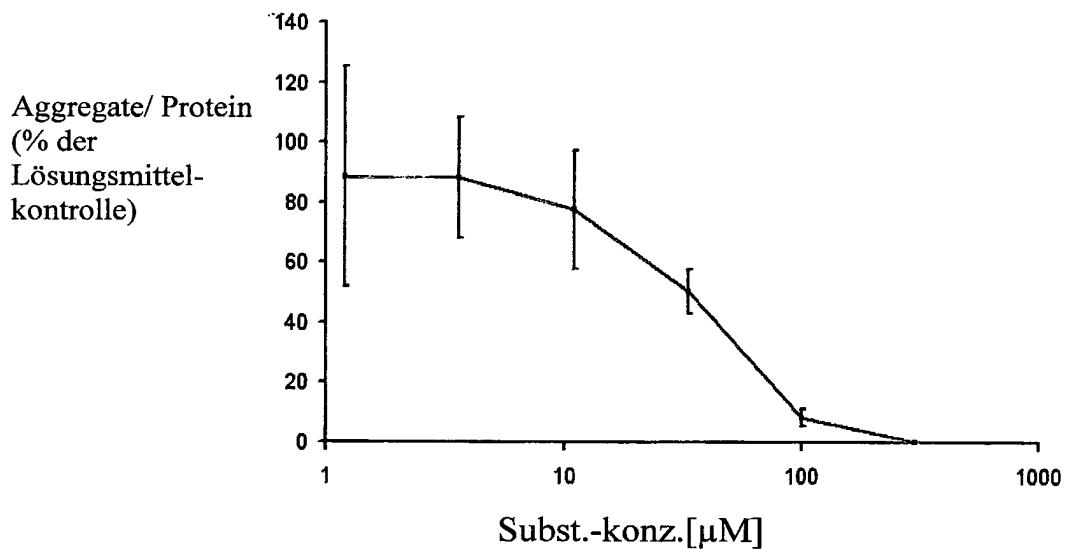
Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmittel-  
kontrolle)



Substanz: 1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one

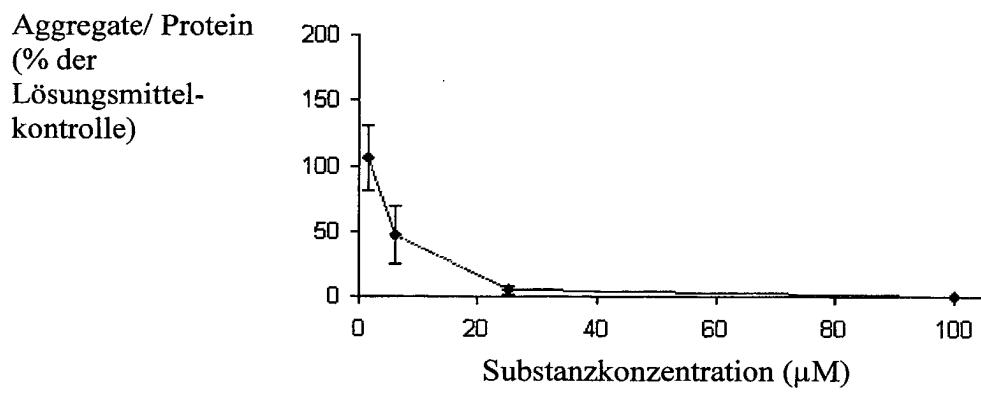
Figur 12

13/36

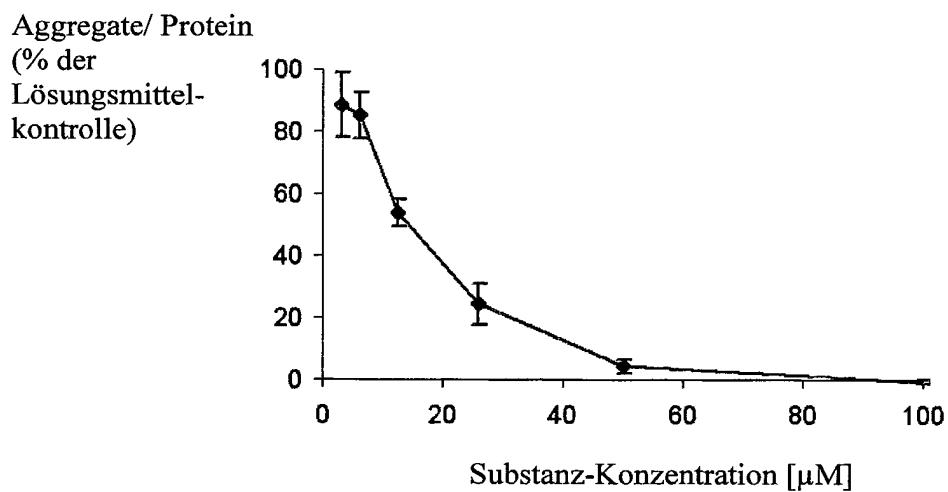


Substanz: 7-Hydroxy-1,9-Dimethyl-phenoxyazin-3-one

Figur 13



Figur 14



Figur 15

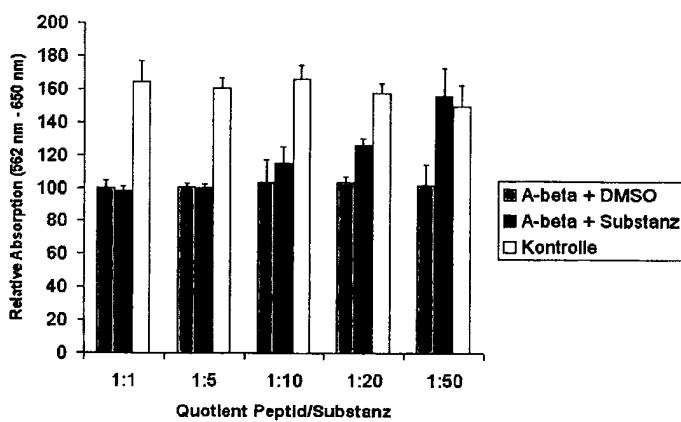
Substanzkonzentration/ $\mu$ M      6.25      20      100

+ Amyloid- $\beta$

- Amyloid- $\beta$

Beispiel: Alpha-amino-Orcein

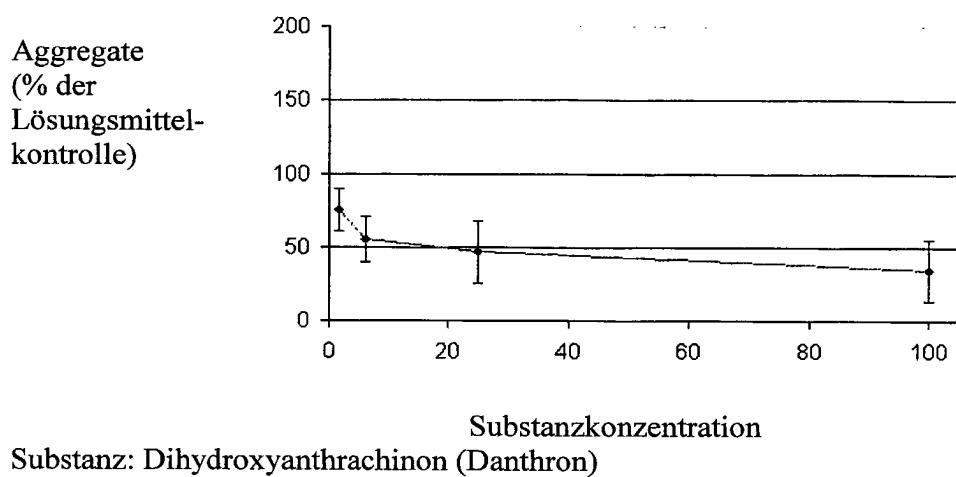
Figur 16



Beispiel: Alpha-amino-Orcein

Figur 17

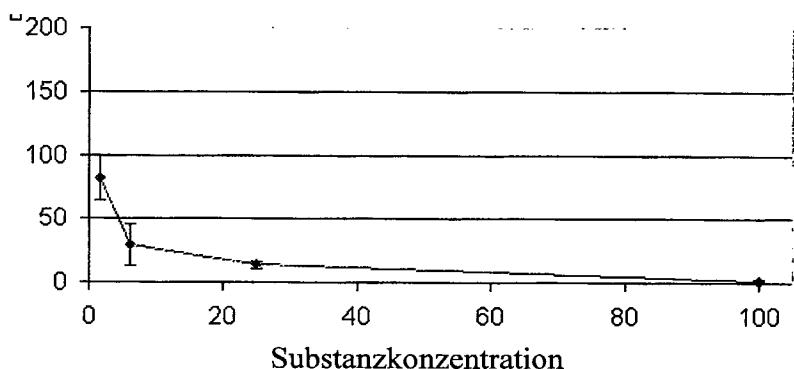
18/36



Figur 18

19/36

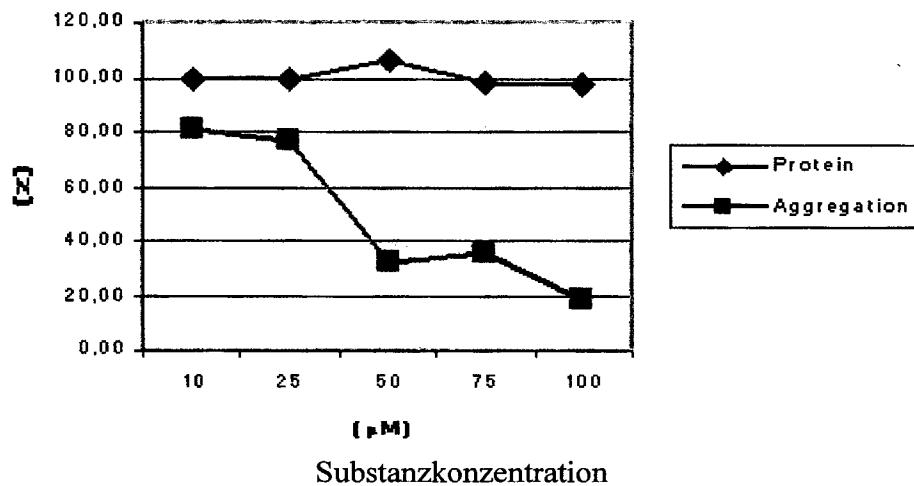
Aggregate  
(% der  
Lösungsmittel-  
kontrolle)



Substanz: Chrysarobin

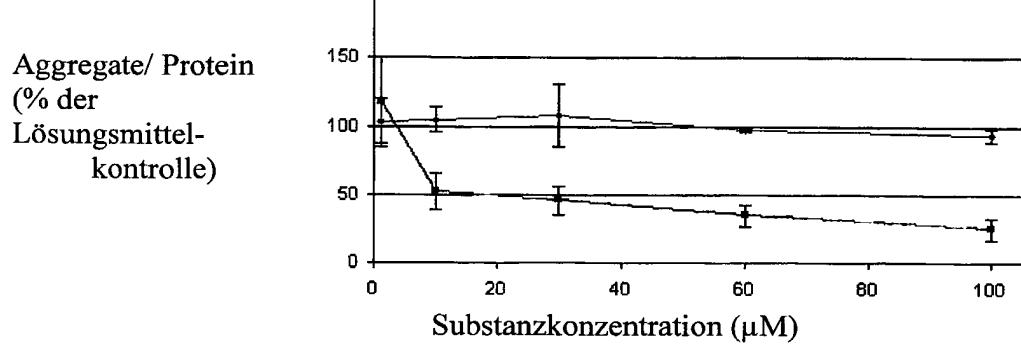
Figur 19

Ordinate: Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmittel-  
kontrolle)



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
Substanz: Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester

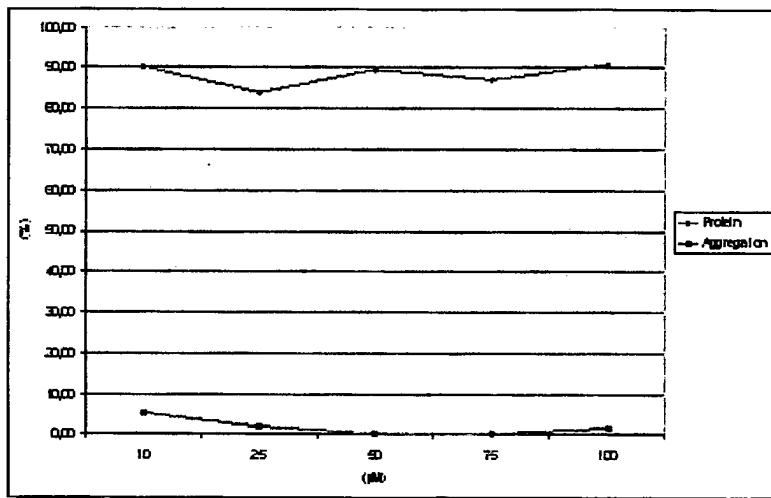
Figur 20



Substanz: Thiophen-2-yl-acetic acid 4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-phenyl ester

Figur 21

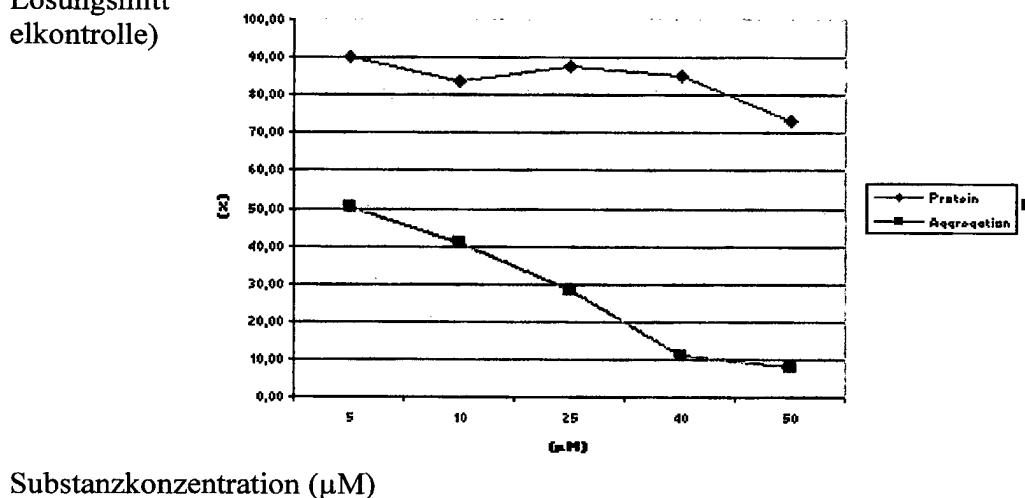
Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmittel-  
kontrolle)



Substanz: 5-[4-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-phenyl]-furan-2-carboxylic acid thiazol-2-ylamide

Figur 22

Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmitt  
elkontrolle)



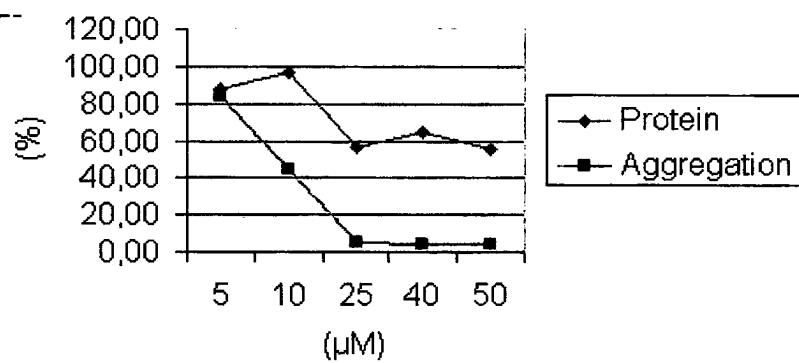
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

Substanz: 4-Methyl-2-[3-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-ureido]-pentanoic acid ethyl ester

Figur 23

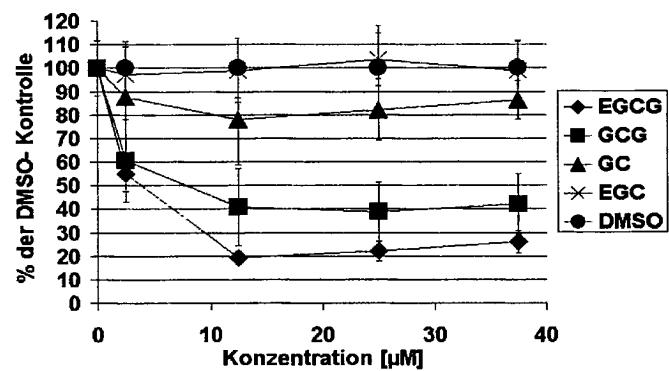
Aggregate/ Protein  
(% der  
Lösungsmittelkontrolle)



Substanz: 4-Methyl-2-(3-phenyl-[1,2,4]thiadiazol-5-yl)-pentanoic acid ethyl ester

Figur 24

25/36

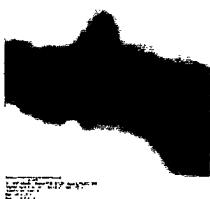


## Substanz-Abkürzungen:

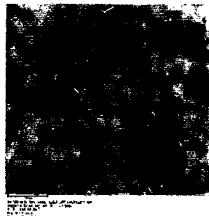
EGCG: Epigallocatechingallat  
GCG: Gallocatechingallat  
GC: Gallocatechin  
EGC: Epigallocatechin

Figur 25

Lösungsmittel



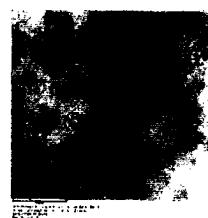
EGC



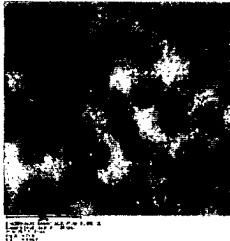
EGCG



GC



GCG

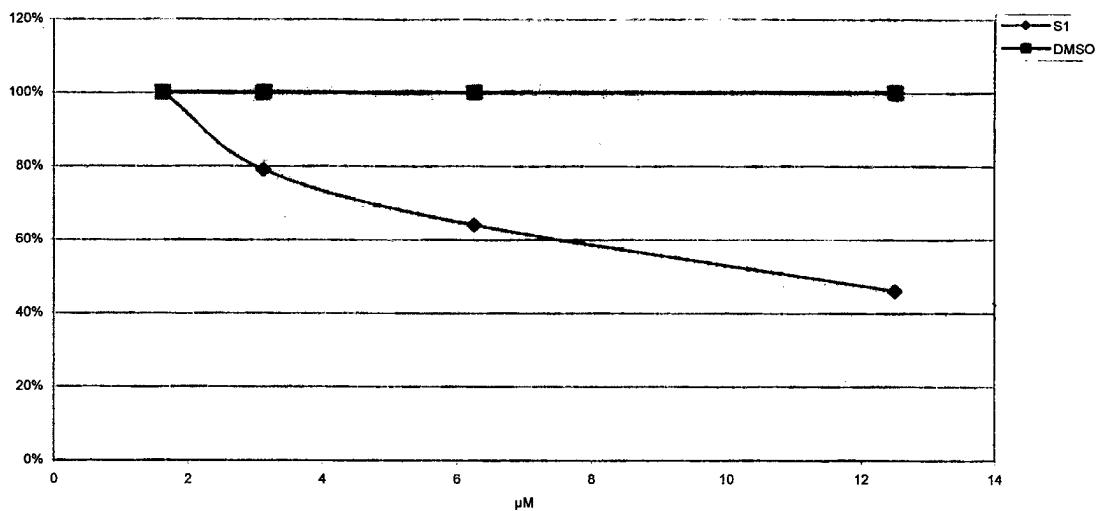


Substanz-Abkürzungen:

EGCG: Epigallocatechingallat  
GCG: Gallocatechingallat  
GC: Gallocatechin  
EGC: Epigallocatechin

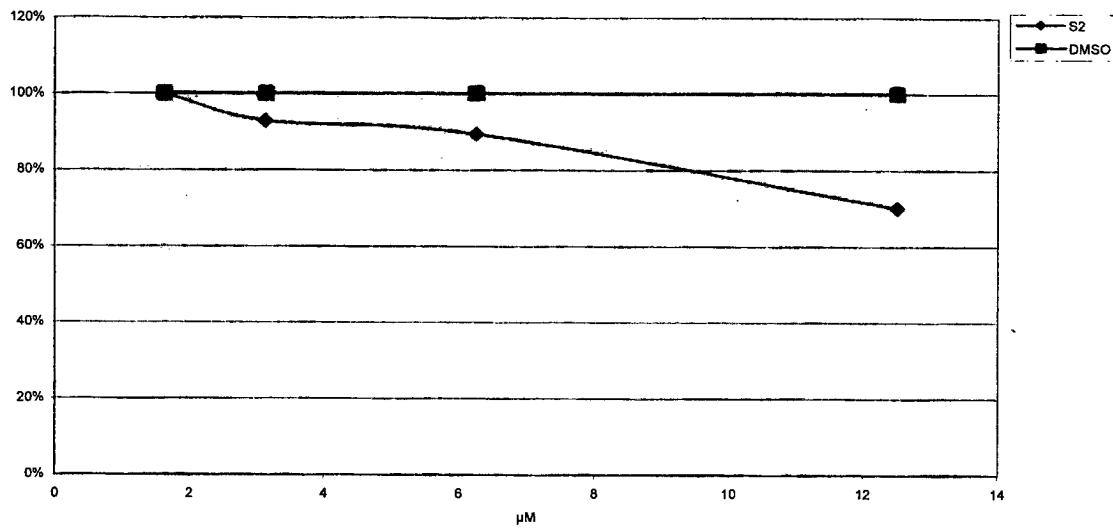
Figur 26

27/36



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S1 = 2-Amino-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

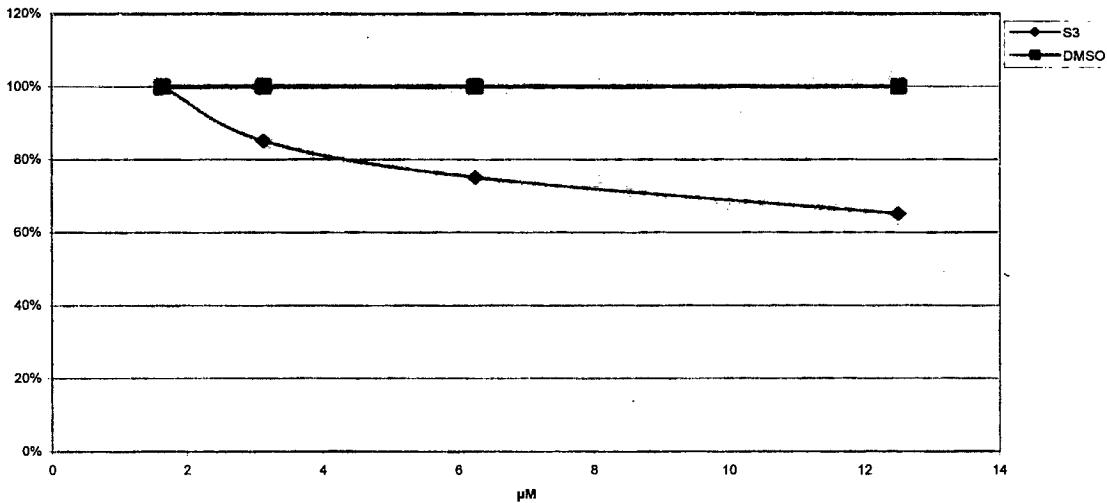
Figur 27



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S2 = 2-(3-Dimethylamino-propylamino)-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 28

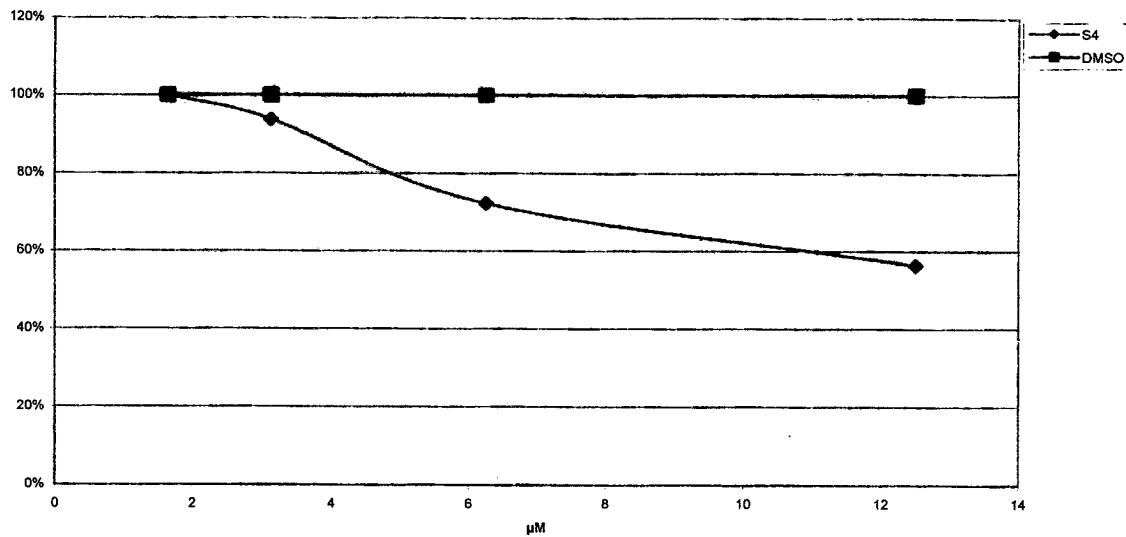
29/36



Blau: Proteinkonzentration im Zellysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S3 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(3-dimethylamino-propyl)-formamide

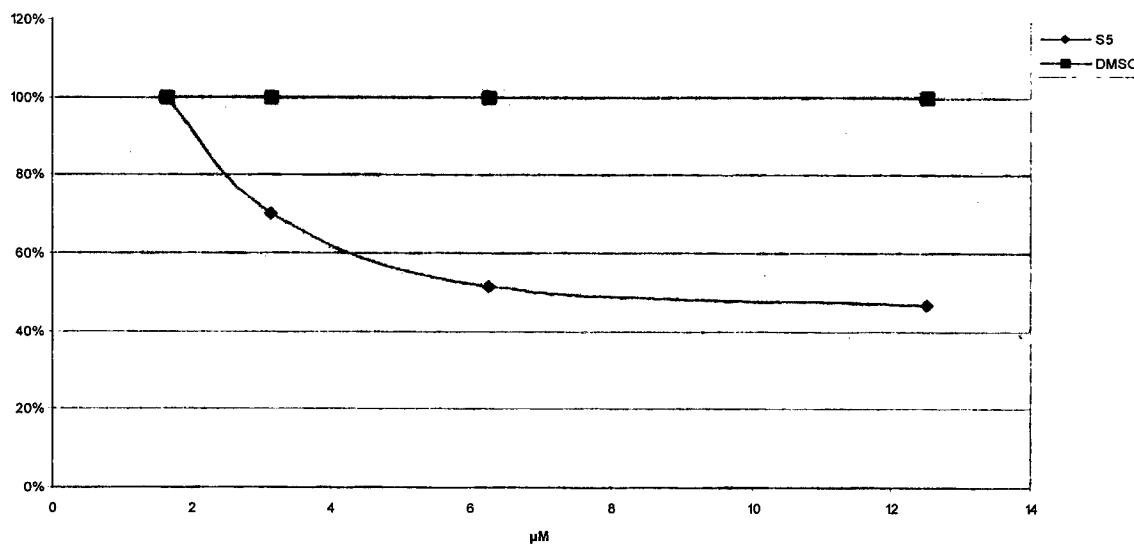
Figur 29

30/36



Blau: Proteinkonzentration im Zellysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S4 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-acetamide

Figur 30



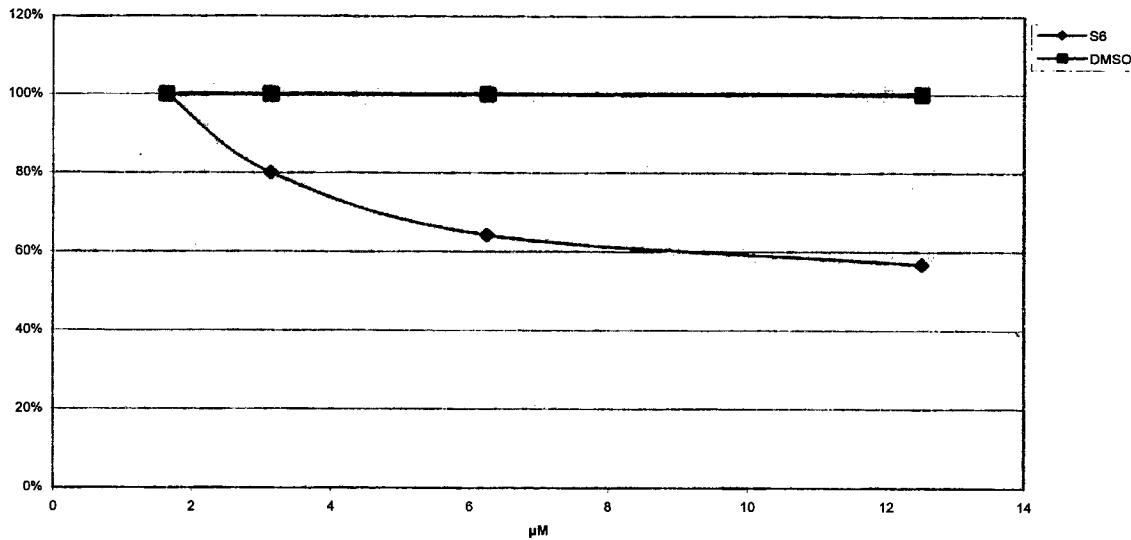
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

S5 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-formamide

Figur 31

32/36

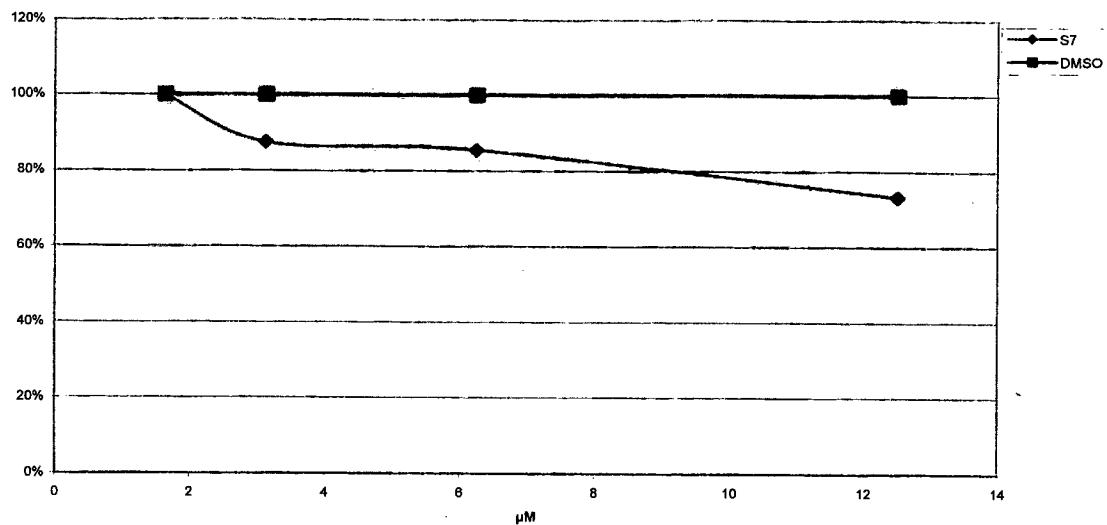


Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

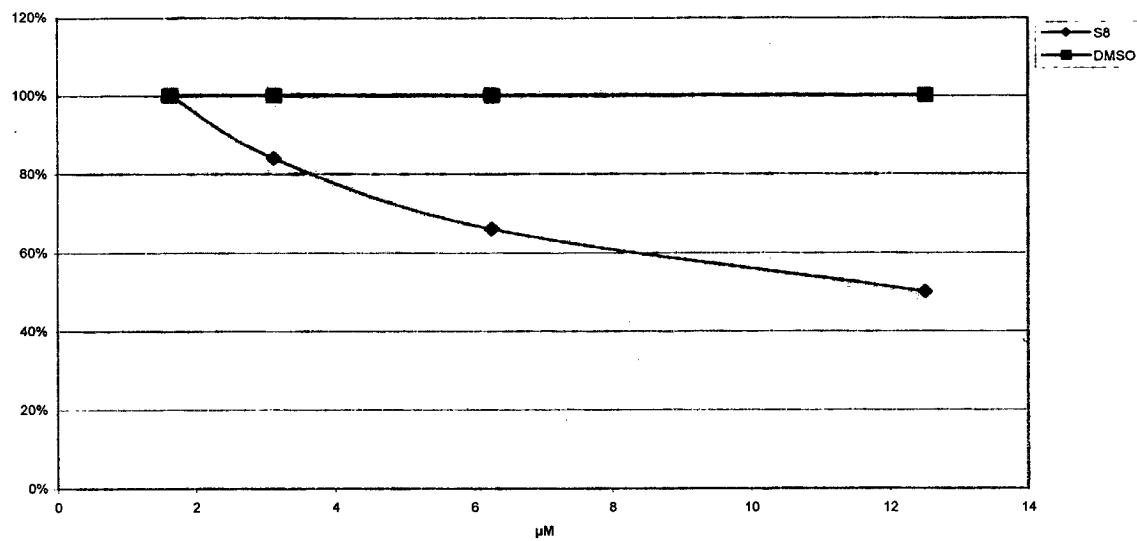
S6 = N-(8-Cyano-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinolin-2-yl)-N-(2-dimethylamino-ethyl)-acetamide

Figur 32



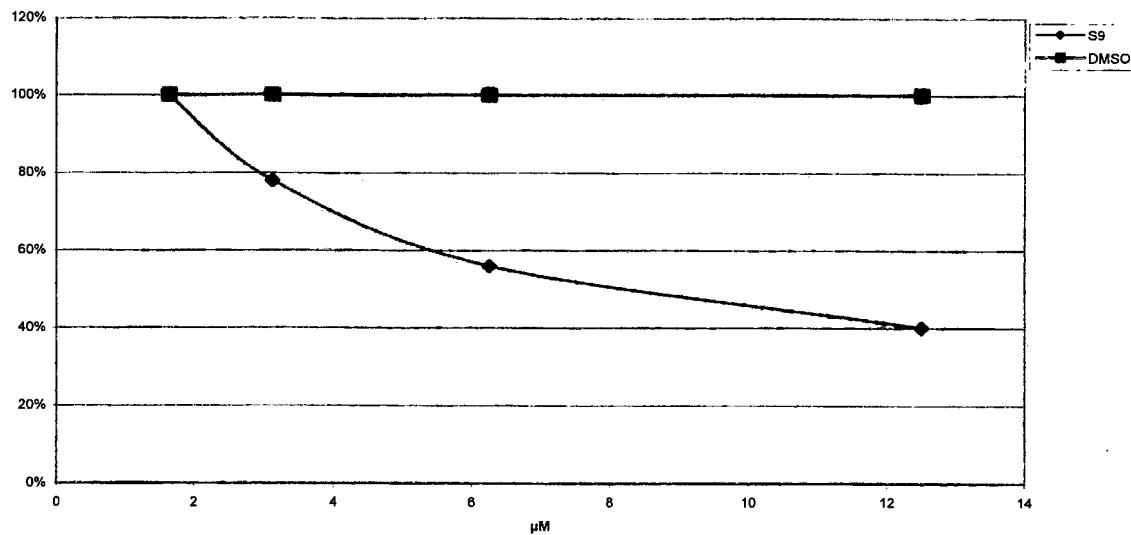
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S7 = 7-Oxo-2-(2-piperidin-1-yl-ethylamino)-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 33



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S8 = 2-[4-(3-Hydroxy-propyl)-piperazin-1-yl]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 34



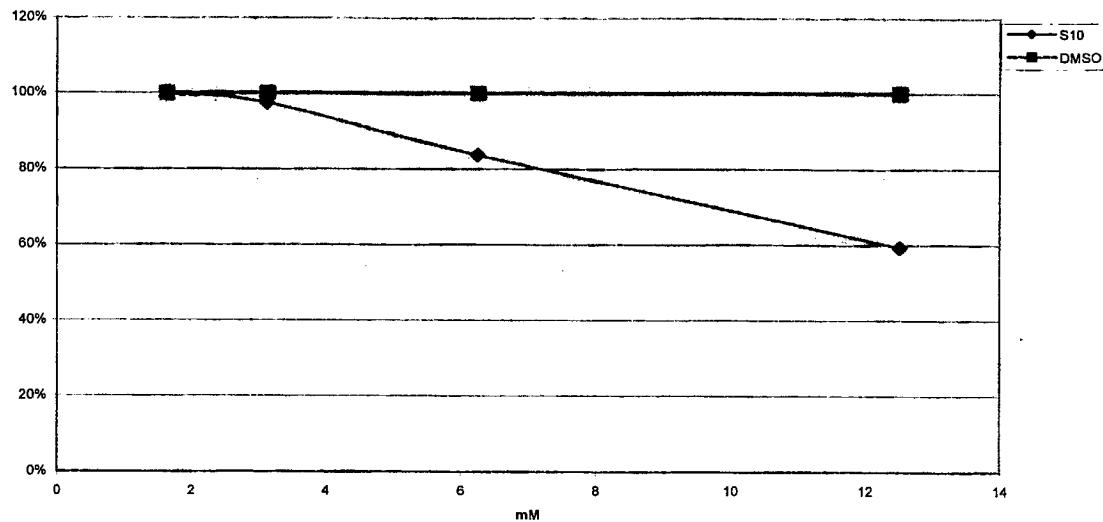
Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)

Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate

S9 = 2-[Benzyl-(2-dimethylamino-ethyl)-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 35

36/36



Blau: Proteinkonzentration im Zelllysat (als Maß für das Zellwachstum in Gegenwart der Substanz)  
Rosa: Menge SDS-unlöslicher Proteinaggregate  
S10 = 2-[(2-Diethylamino-ethyl)-ethyl-amino]-7-oxo-6,7-dihydro-thiazolo[4,5-f]quinoline-8-carbonitrile

Figur 36